

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,  
À L'INTENTION DES PATIENTS

**PrIRINOTÉCAN POUR INJECTION**

Chlorhydrate d'irinotécan pour injection

Solution, 20 mg/mL, pour la voie intraveineuse

USP

Antinéoplasique

ATC : L01XX19

Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9

[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Numéro de contrôle de la présentation : 269838

Date d'autorisation initiale :  
Le 18 juin 2008

Date de révision :  
Le 28 mars 2023

## MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

S. O.

### TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

<b>MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>5</b>
4.1 Considérations posologiques .....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique .....	7
4.3 Reconstitution .....	11
4.4 Administration.....	12
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>12</b>
<b>6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>13</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>13</b>
7.1 Cas particuliers .....	20
7.1.1 Grossesse .....	20
7.1.2 Allaitement.....	21
7.1.3 Enfants .....	21
7.1.4 Personnes âgées.....	21
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>22</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	22
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	25
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants .....	34
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques.....	34
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques – enfants .....	35
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	35
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit .....	35
<b>9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>36</b>
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses .....	36
9.3 Interactions médicament-comportement.....	37
9.4 Interactions médicament-médicament.....	39
9.5 Interactions médicament-aliments.....	41
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	41

9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire .....	41
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	41
10.1	Mode d'action.....	41
10.2	Pharmacodynamie.....	42
10.3	Pharmacocinétique.....	42
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT .....	45
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION .....	45
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	47
14	ESSAIS CLINIQUES.....	48
14.1	Plan des essais et démographie des études.....	48
14.2	Résultats de l'étude.....	52
15	MICROBIOLOGIE.....	61
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....	61
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS .....	65

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan 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.

**IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan 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 pour injection n'ont pas été établies chez les enfants (*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 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Personnes âgées; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et 14 ESSAIS CLINIQUES*).

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan pour injection) est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans la préparation ou encore aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, voir la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

L'administration concomitante d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et d'antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole), des inhibiteurs connus du CYP3A4, est contre-indiquée, car 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 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 du CYP3A4, voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

IRINOTÉCAN 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 PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

- IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan pour injection) ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin connaissant bien l'emploi des agents de chimiothérapie anticancéreuse.
- IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut provoquer des diarrhées graves, précoces ou tardives, entraînant une déshydratation et un déséquilibre électrolytique ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).
- IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut provoquer une typhlite, des colites ulcéreuse et ischémique, un iléus et une perforation de l'intestin ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit).
- IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut provoquer une dépression médullaire grave entraînant 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 de menacer le pronostic vital, ont été signalés à la suite de l'emploi du chlorhydrate d'irinotécan pour injection ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

### 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

#### 4.1 Considérations posologiques

#### **Recommandations communes pour les schémas d'administration d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan 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 mcmol/L, taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale en l'absence de métastases hépatiques, ou taux de

- transaminases > 5 fois la limite supérieure normale en présence de métastases hépatiques;
- indice fonctionnel ECOG de 3 ou 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 ou plus;
    - ayant déjà subi une radiothérapie pelvienne/abdominale;
    - ayant un indice fonctionnel de 2;
    - ayant des taux de bilirubine modérément élevés (17 à 35  $\mu\text{mol/L}$ );
    - souffrant de 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 le [tableau 1](#) et le [tableau 2](#) pour l'emploi de l'IRINÉTOCAN POUR INJECTION en association et dans le [tableau 3](#) et le [tableau 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 des patients 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  $\geq 2$ ), de crampes abdominales ou de neutropénie le jour de l'administration d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, 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 intolérable 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 Dose recommandée et ajustement posologique

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

Lorsque IRINOTÉCAN 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 chez cette population de patients n'a pas été établie, aussi toute modification posologique subséquente doit-elle être établie au cas par cas, en fonction de la tolérance du patient vis-à-vis du traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#)).

##### Emploi d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en association — Schémas posologiques

IRINOTÉCAN POUR INJECTION doit être administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Pour tous les schémas posologiques, la dose de leucovorine (LV) doit être administrée immédiatement après IRINOTÉCAN 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 – Emploi du chlorhydrate d'irinotécan en association — Schémas et modifications posologiques<sup>a</sup>**

<b>Schéma 1</b> Cycle de 6 semaines	IRINOTÉCAN POUR INJECTION	125 mg/m <sup>2</sup> en perfusion i.v. de 90 min, 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22) pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines.		
	LV Bolus	20 mg/m <sup>2</sup> en bolus i.v., 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22) pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines.		
	5-FU Bolus	500 mg/m <sup>2</sup> en bolus i.v., 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22) pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines.		
	<b>Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m<sup>2</sup>)</b>			
		Dose initiale	Niveau de dose 1	Niveau de dose 2
	IRINOTÉCAN POUR INJECTION	125	100	75
	LV Bolus	20	20	20
5-FU Bolus	500	400	300	

<b>Schéma 2</b> Cycle de 6 semaines	IRINOTÉCAN POUR INJECTION	180 mg/m <sup>2</sup> en perfusion i.v. de 90 min, 1 fois toutes les 2 semaines (jours 1, 15, 29), puis repos d'une semaine.		
	LV Perfusion	200 mg/m <sup>2</sup> en perfusion de 2 heures, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines (jours 1, 2, 15, 16, 29, 30), puis repos d'une semaine.		
	5-FU Bolus Perfusion <sup>b</sup>	400 mg/m <sup>2</sup> en bolus i.v. suivis immédiatement de 600 mg/m <sup>2</sup> en perfusion i.v. de 22 heures, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines (jours 1, 2, 15, 16, 29, 30), puis repos d'une semaine.		
		<b>Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m<sup>2</sup>)</b>		
		Dose initiale	Niveau de dose 1	Niveau de dose 2
	IRINOTÉCAN POUR INJECTION	180	150	120
	LV Perfusion	200	200	200
	5-FU Bolus	400	320	240
5-FU Perfusion <sup>b</sup>	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 d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en association — 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. Au besoin, les doses d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et de 5-FU doivent être modifiées 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 le traitement d'association IRINOTÉCAN POUR INJECTION / 5-fluorouracile (5-FU) / leucovorine (LV)**

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 anti-diarrhéique pendant au moins 24 heures. Ne pas commencer de nouveau cycle de traitement tant que le nombre de 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.		
<b>Reporter le traitement de 1 à 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.</b>		
<b>Effet toxique</b> <b>Grade du NCI CTC<sup>a</sup> (valeur)</b>	<b>Pendant un cycle de traitement</b>	<b>Au début des cycles de traitement subséquents<sup>b</sup></b>

Absence d'effet toxique	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
<b>Neutropénie</b>		
1 (1500 à 1999/mm <sup>3</sup> )	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2 (1000 à 1499/mm <sup>3</sup> )	↓ 1 niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
3 (500 à 999/mm <sup>3</sup> )	Sauter une dose jusqu'au retour à un grade ≤ 2, puis ↓ 1 niveau de dose	↓ 1 niveau de dose
4 (< 500/mm <sup>3</sup> )	Sauter une dose jusqu'au retour à un grade ≤ 2, puis ↓ 2 niveaux de dose	↓ 2 niveaux de dose
Neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade ≥ 2)	Sauter une dose jusqu'à résolution, puis ↓ 2 niveaux de dose	↓ 2 niveaux de dose
<b>Autres effets toxiques hématologiques</b>	Les modifications posologiques en cas de leucopénie ou de thrombocytopénie survenant au cours d'un cycle de traitement 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.	
<b>Diarrhée</b>		
1 (2 ou 3 selles/jour > avant Tt <sup>c</sup> )	Reporter jusqu'au retour à l'état initial, puis administrer la même dose.	Maintenir le niveau de dose
2 (4 à 6 selles/jour > avant Tt)	Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose.	Maintenir le niveau de dose
3 (7 à 9 selles/jour > avant Tt)	Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose.	↓ 1 niveau de dose
4 (≥ 10 selles/jour > avant Tt)	Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 2 niveaux de dose.	↓ 2 niveaux de dose
<b>Autres effets toxiques non hématologiques<sup>d</sup></b>		
1	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2	Sauter une dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 1.	Maintenir le niveau de dose
3	Sauter une dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 2.	↓ 1 niveau de dose
4	Sauter une dose, puis ↓ 2 niveaux de dose après retour à un grade ≤ 2.	↓ 2 niveaux de dose
	<i>En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU; ne pas modifier celle d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.</i>	<i>En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU; ne pas modifier celle d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.</i>

- a) Critères de toxicité commun du National Cancer Institute.
- b) Par rapport à la dose initiale utilisée lors du cycle de traitement précédent.
- c) Nombre de selles de plus qu'avant le traitement.
- d) Sauf l'alopécie, l'anorexie et l'asthénie.

### Emploi d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie — Schémas posologiques

IRINOTÉCAN POUR INJECTION doit être administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes, qu'il soit administré 1 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 – Emploi d’IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie et modifications posologiques**

<b>Administration hebdomadaire<sup>a</sup></b>	125 mg/m <sup>2</sup> en perfusion i.v. de 90 min, 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22), puis repos de 2 semaines.		
	<b>Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m<sup>2</sup>)</b>		
	Dose initiale 125	Niveau de dose 1 100	Niveau de dose 2 75
<b>Administration toutes les 3 semaines<sup>b</sup></b>	350 mg/m <sup>2</sup> en perfusion i.v. de 90 min, 1 fois par semaine toutes les 3 semaines		
	<b>Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m<sup>2</sup>)</b>		
	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<sup>2</sup> ou réduites jusqu’à concurrence de 50 mg/m<sup>2</sup> par paliers de 25 à 50 mg/m<sup>2</sup>, selon la tolérance du patient.
- b) Les doses subséquentes peuvent être réduites jusqu’à 200 mg/m<sup>2</sup> par paliers de 50 mg/m<sup>2</sup>, selon la tolérance du patient.

**Emploi d’IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie — Schémas posologiques**

Il convient de surveiller étroitement l’apparition de tout signe de toxicité et de modifier au besoin les doses d’IRINOTÉCAN 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 propositions du [tableau 4](#). Comme la dose de 350 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup>.

**Tableau 4 – Modifications posologiques recommandées pour l’administration d’IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie<sup>a</sup>**

La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n’est pas redevenu comme 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 de 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. <b>Reporter le traitement de 1 à 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.</b>			
Effet toxique Grade du NCI <sup>b</sup> (valeur)	Pendant un cycle de traitement	Au début des cycles suivants (après rétablissement adéquat), par rapport à la dose initiale administrée au cycle précédent <sup>c</sup>	
		<i>Hebdomadaire</i>	<i>Une fois toutes les 3 semaines</i>
Absence d’effet toxique	Maintenir le niveau de dose	↑ 25 mg/m <sup>2</sup> jusqu’à concurrence de 150 mg/m <sup>2</sup>	Maintenir le niveau de dose
<b>Neutropénie</b>			
1 (1500 à 1999/mm <sup>3</sup> ) 2 (1000 à 1499/mm <sup>3</sup> ) 3 (500 à 999/mm <sup>3</sup> )	Maintenir le niveau de dose  ↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	Maintenir le niveau de dose  Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose  Maintenir le niveau de dose
4 (< 500/mm <sup>3</sup> )	Sauter une dose, puis ↓	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>

	25 mg/m <sup>2</sup> après retour à un grade ≤ 2  Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
<b>Neutropénie fébrile</b> (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade ≥ 2)	Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> après résolution	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
<b>Autres effets toxiques hématologiques</b>	Les modifications posologiques en cas de leucopénie, de thrombocytopénie 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.		
<b>Diarrhée</b>			
1 (2 ou 3 selles/jour > avant Tt <sup>c</sup> )	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2 (4 à 6 selles/jour > avant Tt <sup>c</sup> )	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	Maintenir si l'effet toxique est de grade 2	Maintenir le niveau de dose
3 (7 à 9 selles/jour > avant Tt <sup>c</sup> )	Sauter une dose, puis ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m <sup>2</sup> si l'effet toxique est de grade 3	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
4 (≥10 selles/jour > avant Tt <sup>c</sup> )	Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
<b>Autres effets toxiques non hématologiques<sup>d</sup></b>			
Grade 1	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
Grade 2	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
Grade 3	Sauter une dose, puis ↓ 25 mg/m <sup>2</sup> après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>
Grade 4	Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m <sup>2</sup> après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>	↓ 50 mg/m <sup>2</sup>

a) Critères de toxicité commun du National Cancer Institute.

b) Toutes les modifications posologiques devraient reposer sur l'effet toxique précédent le plus grave.

c) Nombre de selles de plus qu'avant le traitement.

d) Sauf l'alopécie, l'anorexie et l'asthénie.

### 4.3 Reconstitution

#### Produits pour usage parentéral

La fiole d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION est destinée à un usage unique. Tout reste de solution doit être jeté. Avant la perfusion, il faut diluer IRINOTÉCAN POUR INJECTION dans une solution

de dextrose à 5 % pour injection, USP, (de préférence) ou de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale allant de 0,12 à 3,0 mg/mL. Ne pas ajouter d'autres médicaments dans la solution pour perfusion.

Conservée dans une poche de polyéthylène de faible densité (LDPE) ou de chlorure de polyvinyle (PVC), la solution pour perfusion est physiquement et chimiquement stable pendant 28 jours à une température ambiante contrôlée se situant entre 15 °C et 30 °C, à condition d'être rangée à l'abri de la lumière. En cas contraire, c'est-à-dire si la solution est exposée à la lumière, sa stabilité, dans les mêmes conditions, se réduit à 72 heures (3 jours). **La congélation d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et de solutions préparées à partir de cet agent peut provoquer la précipitation du produit et doit donc être évitée (voir 11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT).**

#### 4.4 Administration

Étant donné le risque possible de contamination microbienne pendant le processus de dilution, on recommande d'effectuer les mélanges juste avant leur utilisation prévue et de les administrer ensuite le plus tôt possible. En cas contraire, il incombe à l'utilisateur de déterminer la durée maximale et les conditions d'entreposage avant l'emploi, valeurs qui, sauf si la reconstitution ou la dilution ont été faites dans des conditions aseptiques contrôlées et validées, ne devraient normalement pas dépasser 24 heures si le mélange est conservé entre 2 °C et 8 °C, ou 6 heures s'il est conservé entre 15 °C et 30 °C.

Avant d'administrer un produit pour usage parentéral, s'assurer si possible que ce dernier ne contient pas de particules en suspension et qu'il n'a pas changé de couleur.

## 5 SURDOSAGE

Des doses uniques allant jusqu'à 750 mg/m<sup>2</sup> de chlorhydrate d'irinotécan pour injection 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 grave et une diarrhée grave. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de chlorhydrate d'irinotécan pour injection. Il faut traiter toute complication infectieuse et prévenir la déshydratation de la victime en lui administrant un traitement de soutien. En cas de surdosage, surveiller les signes et symptômes de détresse respiratoire ainsi que les fonctions hépatique et rénale du patient, et effectuer un bilan électrolytique, une numération plaquettaire et une numération formule sanguine (NFS) périodiques.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.
---

## 6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 5 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution à 20 mg/mL	Acide lactique, sorbitol et eau pour injection. Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

### Description

IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan pour injection) est offert sous forme de solution aqueuse, transparente, jaune pâle et stérile. IRINOTÉCAN POUR INJECTION est offert en fioles à usage unique en conditionnement individuel de :

500 mg dans 25 mL de solution

Un millilitre d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION renferme 20 mg d'irinotécan (sous forme de chlorhydrate trihydraté), 45 mg de sorbitol, 0,9 mg d'acide lactique et de l'eau pour injection. De l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique peuvent être utilisés pour ajuster le pH entre 3,0 et 3,8.

Le bouchon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

#### Patients exposés à un risque particulier

Les médecins doivent surveiller avec une extrême vigilance les effets d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION chez les patients dont l'état fonctionnel est très altéré. IRINOTÉCAN POUR INJECTION ne doit pas être administré à des patients ayant un indice fonctionnel de 3 ou 4. Dans le cadre des essais cliniques visant à comparer le chlorhydrate d'irinotécan pour injection /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 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 pour injection n'a pas été établie chez les patients présentant une atteinte hépatique grave ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction](#)

hépatique). Il existe des interactions médicamenteuses connues et soupçonnées (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS, Interactions médicamenteuses](#) 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 Dose recommandée et ajustement posologique](#)). En outre, il faut surveiller de près les patients homozygotes et hétérozygotes pour les allèles \*28 et \*6 afin de déceler 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 blancs, africains ou hispaniques, 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 du CYP3A4**

- L'administration concomitante d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et d'antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole) est contre-indiquée (*voir* [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- L'administration concomitante d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et d'autres inhibiteurs du 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 le 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 d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION n'a pas été déterminée dans les cas où l'irinotécan est administré en concomitance avec des inhibiteurs du CYP3A4.

#### **Inducteurs du CYP3A4**

- L'administration concomitante d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et d'inducteurs du CYP3A4 (tels que le millepertuis, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, les glucocorticostéroïdes ou 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 d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION n'a pas été déterminée dans les cas où l'irinotécan est administré en concomitance avec des inducteurs du CYP3A4.

#### Inhibiteurs de l'UGT1A1

- L'administration concomitante d'irinotécan et de 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 d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et d'une radiothérapie n'est pas recommandée.

#### Extravasation

IRINOTÉCAN 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 touchée.

#### Carcinogénèse 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, 1 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 l'irinotécan cause des lésions chromosomiques dans les spermatozoïdes humains; c'est pourquoi les hommes traités par IRINOTÉCAN POUR INJECTION doivent adopter une méthode contraceptive efficace sur les conseils de leur médecin.

#### Appareil cardiovasculaire

Considérés dans leur ensemble, tous les accidents thromboemboliques (comprenant angine de poitrine, thrombose artérielle, infarctus cérébral, AVC, thrombophlébite profonde, embolie

dans les membres inférieurs, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, troubles vasculaires périphériques, embolie pulmonaire, mort soudaine, thrombophlébite, thrombose et troubles vasculaires) ont été observés couramment chez les patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection. La cause précise de ces manifestations n'a pas été établie (*voir aussi* [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques](#)).

De rares cas d'ischémie myocardique ont été observés chez les patients ayant reçu du chlorhydrate d'irinotécan pour injection. Dans certains de ceux-ci, il n'a pas été possible d'exclure la possibilité que la cause en ait été l'administration du médicament (*voir* [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit](#)).

### **Conduite 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 signalés chez des patients ayant reçu du chlorhydrate d'irinotécan pour injection. En règle générale, ces cas ont été observés chez des patients qui avaient des antécédents de diabète ou qui présentaient des signes d'intolérance au glucose avant le traitement par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection (*voir aussi* [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.4 Interactions médicament-médicament, Dexaméthasone](#)).

### **Appareil digestif**

#### **Diarrhée**

IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut provoquer une diarrhée précoce (survenant pendant ou peu après la perfusion d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION) ou tardive (survenant généralement plus de 24 heures après l'administration d'IRINOTÉCAN 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 grave. 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 1,0 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. Le mécanisme d'action de la diarrhée tardive n'est pas connu. 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 recevoir une rééquilibration hydroélectrolytique s'ils souffrent de déshydratation. Les patients doivent suivre une antibiothérapie ([voir 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)) en cas d'occlusion intestinale, de fièvre ou de neutropénie grave. 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  $\geq 2$ ), il faut réduire les doses d'IRINOTÉCAN 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 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 le 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 2 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 4 heures. L'emploi du lopéramide à de telles doses pendant plus de 48 heures consécutives est déconseillé en raison 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 l'irinotécan tant que cette occlusion n'est pas résolue.

### **Nausées et vomissements**

IRINOTÉCAN POUR INJECTION a des effets émétiques ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). L'administration d'un antiémétique est recommandée avant le début du traitement par IRINOTÉCAN 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 d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Le médecin doit également envisager de prescrire un traitement antiémétique que le patient pourra prendre au besoin par la suite.

## Système sanguin et lymphatique

IRINOTÉCAN POUR INJECTION est une cause fréquente de neutropénie, de leucopénie et d'anémie, des affections toutes potentiellement graves, et ne doit donc pas être administré à des patients souffrant d'insuffisance médullaire grave. Le traitement par IRINOTÉCAN 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 d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION subséquentes suivant le degré de neutropénie observé ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Des cas de neutropénie grave entraînant la mort par septicémie ont été rapportés chez des patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection. 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 envisager l'utilisation de tels facteurs en présence de neutropénie notable sur le plan clinique ( $\geq$  grade 2).

Une augmentation du risque de neutropénie a été observée, dans une étude, chez des patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1\*28, lesquels avaient reçu du chlorhydrate d'irinotécan pour injection administré seul à la dose de 350 mg/m<sup>2</sup>. L'activité de l'UGT1A1 étant plus faible chez certains individus présentant un polymorphisme génétique particulier (p. ex. le génotype UGT1A1 \*28/\*28), il s'ensuit une augmentation de la concentration du 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 pour injection se situant entre 100 et 180 mg/m<sup>2</sup> et du 5-FU/LV que celui noté lors d'études menées sur l'administration de chlorhydrate d'irinotécan pour injection seul à des doses de 300 à 350 mg/m<sup>2</sup> ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles hématologiques](#)).

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, aussi toute modification posologique subséquente doit-elle être établie au cas par cas, en fonction de la tolérance du patient vis-à-vis du traitement ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## Fonctions hépatique/biliaire/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 du chlorhydrate d'irinotécan pour injection en présence d'insuffisance hépatique notable n'est pas établie. Le chlorhydrate d'irinotécan pour injection n'a pas été administré si la bilirubinémie était supérieure à 35  $\mu\text{mol/L}$ , 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 hématologiques 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  $\mu\text{mol/L}$ ) que chez ceux dont la bilirubinémie était inférieure à 17  $\mu\text{mol/L}$ . En outre, en présence d'une anomalie de la glucuronidation de la bilirubine (comme dans les cas de cholémie familiale), le risque de dépression médullaire peut être plus grand pendant le traitement par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection. 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 graves ([voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Une infection grave, voire mortelle, peut survenir par suite de l'administration de vaccins vivants ou atténués chez un patient immunodéprimé par l'irinotécan ou par un autre agent chimiothérapeutique. On doit donc éviter d'administrer des vaccins vivants chez les patients sous irinotécan. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être utilisés, mais il est possible que le patient y réagisse moins bien.

### **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 plaquettaire avant l'administration de chaque dose d'IRINOTÉCAN 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 l'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 l'irinotécan n'a pas été établie.

## Fonction rénale

On a observé des élévations de la créatininémie ou du taux d'azote uréique sanguin chez des patients qui recevaient du chlorhydrate d'irinotécan 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. De rares cas de dysfonctionnement rénal lié au syndrome de lyse tumorale ont également été signalés.

L'influence de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate d'irinotécan 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 IRINOTÉCAN 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 l'irinotécan.

### 7.1 Cas particuliers

#### 7.1.1 Grossesse

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée sur l'irinotécan chez la femme enceinte. Le chlorhydrate d'irinotécan pour injection 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, ainsi que des altérations et des anomalies du squelette. IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut être nocif pour le fœtus s'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 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 pour injection n'ont pas été établies chez l'enfant.

### **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 d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION doit être de 300 mg/m<sup>2</sup> ([voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

## **8 EFFETS INDÉSIRABLES**

### **8.1 Aperçu des effets indésirables**

#### **Troubles gastro-intestinaux**

Les nausées, les vomissements et la diarrhée sont des effets indésirables fréquents après le traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION et peuvent être intenses. Les nausées et les vomissements surviennent habituellement pendant ou peu après la perfusion du médicament. 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 pour injection. Pendant les études qui portaient sur le schéma posologique hebdomadaire, cet intervalle était de 11 jours après l'administration de chlorhydrate d'irinotécan pour injection. La diarrhée tardive, tous grades confondus, est survenue chez environ 80 % des patients. Chez les patients qui recevaient la dose hebdomadaire de 125 mg/m<sup>2</sup>, 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.

Les résultats d'une analyse rétrospective montrent que les cas de grade 3 ou 4 ont été significativement plus fréquents chez les patients de 65 ans ou plus que chez les sujets de moins de 65 ans. Toutefois, aucune différence statistiquement significative n'a été observée quant au taux de diarrhée tardive de grade 3-4 associées au traitement observé chez les patients de > 65 ans et celui observé chez les patients de < 65 ans dans une étude prospective au cours de laquelle de l'irinotécan a été administré à la dose de 125 mg/m<sup>2</sup> par semaine (à raison de 4 semaines de traitement suivies de 2 semaines sans traitement) à des sujets souffrant de cancer colorectal métastatique n'ayant pas répondu à un traitement à base de 5-FU. Par contre, il faut mentionner qu'en ce qui a trait à la diarrhée précoce, une augmentation statistiquement significative de l'incidence a été observée chez les patients de > 65 ans, par comparaison avec ceux de < 65 ans. De plus, toujours par comparaison avec le cas des patients de < 65 ans, une réduction de 10 % de l'intensité de la dose hebdomadaire relative médiane a été nécessaire pour que les patients de > 65 ans arrivent à tolérer le traitement. 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 hématologiques**

Les effets hématologiques indésirables caractéristiques du chlorhydrate d'irinotécan pour injection comprenaient la neutropénie, la leucopénie (notamment la lymphocytopenie) et l'anémie. La thrombocytopenie 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, la neutropénie fébrile

(neutropénie de grade 4 et fièvre de grade 2 ou plus, selon le NCI) est survenue chez 3,0 % 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 Dose recommandée et ajustement posologique pour les schémas d'administration en monothérapie/en association](#)). 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.

L'activité de l'UGT1A1 peut être plus faible chez les personnes qui présentent un polymorphisme génétique particulier, par exemple l'allèle UGT1A1 \*28. Environ 10 % des personnes vivant en Amérique du Nord sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1\*28 (que l'on désigne également par le terme génotype 7/7).

L'incidence de neutropénie de grade 4 observée dans une étude menée chez un groupe unique de 66 patients souffrant de tumeurs solides ou de lymphomes à qui l'on a administré du chlorhydrate d'irinotécan pour injection seul à raison de 350 mg/m<sup>2</sup> une fois toutes les 3 semaines a été de 3 sur 6 chez les sujets de génotype UGT1A1 \*28/\*28, de 3 sur 24 chez ceux de génotype UGT1A1 \*1/\*28 et de 0 sur 29 dans le cas du génotype UGT1A1 \*1/\*1 ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le tableau ci-dessous présente l'incidence de neutropénie de grade 4 observée dans une étude ayant comparé les traitements suivants : chlorhydrate d'irinotécan pour injection (100-125 mg/m<sup>2</sup>) en association avec des bolus de 5-FU/LV (schéma IFL), oxaliplatine (85 mg/m<sup>2</sup>) en association avec des perfusions de 5-FU/LV (schéma FOLFOX4), et oxaliplatine (85 mg/m<sup>2</sup>) plus chlorhydrate d'irinotécan pour injection (200 mg/m<sup>2</sup>) (schéma IROX)<sup>(6, 17)</sup>.

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

Génotype UGT1A1	IFL <sup>a</sup> n = 109	FOLFOX4 <sup>b</sup> n = 285	IROX <sup>c</sup> 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)	15,0 % (6/40)
7/7	18,2 % (2/11)	36,0 % (9/25)	54,5 % (6/11)

a) IFL : irinotécan 100-125 mg/m<sup>2</sup> suivis de 20 mg/m<sup>2</sup> de leuovorine et de 400 mg/m<sup>2</sup> de 5-FU administrés en bolus les jours 1, 8, 15 et 22, le tout suivi d'une période sans traitement de 2 semaines, répété en cycles de 6 semaines.

b) FOLFOX4 : oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup> le jour 1, leuovorine 200 mg/m<sup>2</sup> les jours 1 et 2, et 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> administrés en bolus, le tout suivi de 600 mg/m<sup>2</sup> administrés sous forme de perfusion continue de 22 h les jours 1 et 2, répété en cycles de 2 semaines.

c) IROX : oxaliplatine 85 mg/m<sup>2</sup>, suivie de 200 mg/m<sup>2</sup> d'irinotécan administré le 1<sup>er</sup> jour de cycles de 3 semaines répétés.

L'incidence de neutropénie de grade 4 observée dans une étude destinée à évaluer le rôle du polymorphisme génétique de l'allèle UGT1A1 dans le développement de la toxicité chez des patients traités par du chlorhydrate d'irinotécan pour injection et du 5-FU/LV en perfusion à la dose de 180 mg/m<sup>2</sup> a été de 1 cas sur 22 patients de génotype UGT1A1 \*28/\*28, de 6 cas sur 114 patients de génotype UGT1A1 \*1/\*28 et de 2 cas sur 114 patients de 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 larmolements, 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 anticholinestérasique 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 dermatologiques**

Des cas d'alopécie ont été signalés au cours du traitement par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection. On a également signalé des éruptions cutanées, mais elles n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

### **Troubles respiratoires**

Les effets respiratoires graves 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 des 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 (aspect réticulonodulaire à la radiographie thoracique), sont rares au cours d'un traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION. 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 pour injection y a contribué, car les patients étaient également porteurs de tumeurs pulmonaires et certains avaient une pneumopathie non cancéreuse préexistante.

### **Troubles neurologiques**

Des cas d'insomnie et d'étourdissements peuvent se produire, mais on ne considère généralement pas ces effets comme directement liés à l'administration d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. 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 d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. 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 pour injection. Considérés dans leur ensemble, tous les accidents thromboemboliques ont été observés couramment chez les patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil cardiovasculaire*). La cause précise de ces manifestations n'a pas été établie.

### **Hypersensibilité**

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

## **8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques**

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant des essais 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 chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV**

Au total, 955 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon et du rectum ont suivi divers schémas thérapeutiques comportant l'emploi de l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV, du 5-FU/LV ou du chlorhydrate d'irinotécan pour injection en monothérapie. Lors des 2 études de phase III, 370 patients ont reçu l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV, 362 ont reçu le 5-FU/LV, et 223 ont reçu le chlorhydrate d'irinotécan pour injection en monothérapie (voir le [tableau 1](#) à la section 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 pour injection / 5-FU/LV, 15 (6,8 %) avaient reçu le 5-FU/LV, et 13 (5,8 %) le chlorhydrate d'irinotécan pour injection 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 pour injection / 5-FU/LV (2 cas de neutropénie fébrile ou de septicémie), 3 (1,4 %) patients ayant reçu le 5-FU/LV (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 pour injection en monothérapie (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 pour injection / 5-FU/LV, de 16 (7,3 %) patients ayant reçu le 5-FU/LV et de 15 (6,7 %) patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection raté seul. Le traitement a été abandonné en raison des effets indésirables par 17 (7,6 %) patients traités par l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV, 14 (6,4 %) patients traités par le 5-FU/LV et 26 (11,7 %) patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection 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 l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV, 113 (50,2 %) ont été hospitalisés, dont 68 (30,2 %) 1 fois, 28 (12,4 %) 2 fois et les 17 autres (7,6 %), plus de 2 fois. Des 223 patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection seul, 99 (44,4 %) ont été hospitalisés, dont 71 (31,8 %) 1 fois, 21 (9,4 %) 2 fois et les 7 autres (3,1 %) plus de 2 fois. Enfin, 86 (39,3 %) des 219 patients traités par le 5-FU/LV ont été hospitalisés, dont 60 (27,4 %) 1 fois, 20 (9,1 %) 2 fois, et les 6 autres (2,7 %) plus de 2 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 pour injection / 5-FU/LV et 4 (2,8 %), le 5-FU/LV seul. Un cas de mortalité a été considéré comme possiblement lié au traitement : il est survenu chez un patient traité par l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 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 pour

injection / 5-FU/LV et de 2 (1,4 %) patients traités en monothérapie par le 5-FU/LV. Le traitement a été abandonné en raison des effets indésirables par 9 (6,2 %) patients qui recevaient l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV et par 1 (0,7 %) patient traité seulement par le 5-FU/LV.

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 pour injection / 5-FU/LV, 50 (34,5 %) ont été hospitalisés, dont 35 (24,1 %) 1 fois, 8 (5,5 %) 2 fois et les 7 autres (4,8 %) plus de 2 fois. Également, 29 (20,3 %) des 143 patients traités par le 5-FU/LV ont été hospitalisés, dont 21 (14,7 %) 1 fois, 6 (4,2 %) 2 fois et les 2 autres (1,4 %) plus de 2 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 pour injection 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 pour injection / 5-FU/LV 1 fois par semaine que chez ceux qui recevaient le 5-FU/LV 1 fois par mois.

Dans le [tableau 6](#) et le [tableau 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<sup>a</sup>**

Effet indésirable	Étude 1					
	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection + 5-FU/LV en bolus, 1 fois par semaine × 4, toutes les 6 semaines n = 225		5-FU/LV en bolus, 1 fois par jour × 5, toutes les 4 semaines n = 219		Chlorhydrate d'irinotécan pour injection, 1 fois par semaine × 4, toutes les 6 semaines n = 223	
	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4
<b>Pourcentage TOTAL des effets indésirables</b>	<b>100</b>	<b>53,3</b>	<b>100</b>	<b>45,7</b>	<b>99,6</b>	<b>45,7</b>
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>						
Diarrhée						
tardive	84,9	22,7	69,4	13,2	83,0	31,0
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	43,0	6,7
Nausées	79,1	15,6	67,6	8,2	81,6	16,1

Effet indésirable	Étude 1					
	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection + 5-FU/LV en bolus, 1 fois par semaine × 4, toutes les 6 semaines n = 225		5-FU/LV en bolus, 1 fois par jour × 5, toutes les 4 semaines n = 219		Chlorhydrate d'irinotécan pour injection, 1 fois par semaine × 4, toutes les 6 semaines n = 223	
	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4
Douleurs abdominales	63,1	14,6	50,2	11,5	67,7	13,0
Vomissements	60,4	9,7	46,1	4,1	62,8	12,1
Anorexie	34,2	5,8	42,0	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
<b>TROUBLES HÉMATOLOGIQUES</b>						
Neutropénie	96,9	53,8	98,6	66,7	96,4	31,4
grade 3	-	29,8	-	23,7	-	19,3
grade 4	-	24,0	-	42,5	-	12,1
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
Thrombocytopénie	96,0	2,6	98,6	2,7	96,0	1,7
Infection neutropénique <sup>c</sup>	-	1,8	-	0	-	2,2
<b>TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER</b>						
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	16,0	1,4	13,9	0,4
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS</b>						
↑ Bilirubinémie	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2
<b>TROUBLES DERMATOLOGIQUES</b>						
Dermatite exfoliative	0,9	0	3,2	0,5	0	0
Éruptions cutanées	19,1	0	26,5	0,9	14,3	0,4
Alopécie <sup>b</sup>	43,1	-	26,5	-	46,1	-
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES</b>						
Dyspnée	27,6	6,3	16,0	0,5	22,0	2,2
Toux	26,7	1,3	18,3	0	20,2	0,4
Pneumonie	6,2	2,7	1,4	1,0	3,6	1,3
<b>TROUBLES NEUROLOGIQUES</b>						
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
<b>TROUBLES CARDIOVASCULAIRES</b>						
Vasodilatation	9,3	0,9	5,0	0	9,0	0
Hypotension	5,8	1,3	2,3	0,5	5,8	1,7

Effet indésirable	Étude 1					
	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection + 5-FU/LV en bolus, 1 fois par semaine × 4, toutes les 6 semaines n = 225		5-FU/LV en bolus, 1 fois par jour × 5, toutes les 4 semaines n = 219		Chlorhydrate d'irinotécan pour injection, 1 fois par semaine × 4, toutes les 6 semaines n = 223	
	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4
Accidents thromboemboliques <sup>c</sup>	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<sup>a</sup>**

Effet indésirable	Étude 2			
	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection + 5-FU/LV en perfusion, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 145		5-FU/LV en perfusion, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 143	
	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4
<b>Pourcentage TOTAL d'effets indésirables</b>	<b>100</b>	<b>72,4</b>	<b>100</b>	<b>39,2</b>
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>				
Diarrhée tardive	72,4	14,4	44,8	6,3
grade 3	--	10,3	--	4,2
grade 4	--	4,1	--	2,1
Syndrome cholinergique <sup>b</sup>	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
<b>TROUBLES HÉMATOLOGIQUES</b>				
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

Effet indésirable	Étude 2			
	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection + 5-FU/LV en perfusion, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 145		5-FU/LV en perfusion, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 143	
	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4	Grade 1 à 4	Grades 3 et 4
Neutropénie fébrile	--	3,4	--	0,7
Thrombocytopénie	32,6	0	32,2	0
Infection neutropénique	--	2,1	--	0
<b>TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER</b>				
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
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS</b>				
↑ Bilirubinémie	19,1	3,5	35,9	10,6
<b>TROUBLES DERMATOLOGIQUES</b>				
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 <sup>c</sup>	56,6	--	16,8	--
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES</b>				
Dyspnée	9,7	1,4	4,9	0
<b>TROUBLES CARDIOVASCULAIRES</b>				
Hypotension	3,4	1,4	0,7	0
Accidents thromboemboliques <sup>d</sup>	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, embole 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 3 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 le chlorhydrate d'irinotécan pour injection.

Dix-sept patients sont morts au cours des 30 jours suivant l'administration de chlorhydrate d'irinotécan pour injection. Dans 5 cas (1,6 %; 5/304), la mort pouvait être liée au médicament. Ces 5 patients ont présenté un cortège de complications médicales dont certaines sont connues comme étant des effets du chlorhydrate d'irinotécan pour injection. 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 (3,0 %) autres patients. Ces patients se sont rétablis grâce aux soins de soutien. Treize (4,3 %) patients ont dû interrompre le traitement par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection du fait de complications médicales.

Des 304 patients, 119 (39,1 %) ont été hospitalisés 156 fois en tout, en raison d'effets indésirables; dont 81 (26,6 %) en raison de réactions jugées liées à l'administration de chlorhydrate d'irinotécan pour injection. Les principales raisons 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 pour injection pendant le cycle de traitement et au cours des cycles ultérieurs en fonction de la tolérance de chaque patient. La première dose administrée au cours d'au moins un cycle de traitement a été réduite chez 67 % des patients qui recevaient au départ une dose initiale de 125 mg/m<sup>2</sup>. Il a fallu réduire la dose dans 32 % des cycles de traitement entrepris à la dose initiale de 125 mg/m<sup>2</sup>. Le plus souvent, les raisons à l'origine de la réduction de la dose étaient la diarrhée tardive, la neutropénie et la leucopénie.

Le [tableau 8](#) présente les effets indésirables survenus chez les 304 participants aux 3 études.

<b>Tableau 8 – Effets indésirables survenus chez plus de 10 % des 304 patients ayant déjà reçu un traitement contre un cancer métastatique du côlon ou du rectum<sup>a</sup></b>		
<b>Effets indésirables (regroupés selon leur nature)</b>	<b>% de patients ayant signalé l'effet</b>	
	<b>Grade 1 à 4 du NCI</b>	<b>Grades 3 et 4 du NCI</b>
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>		
Diarrhée (tardive)*	87,8	30,6
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) <sup>†</sup>	50,7	7,9
Constipation	29,9	2,0
Flatulences	12,2	0
Stomatite	11,8	0,7
Dyspepsie	10,5	0
<b>TROUBLES HÉMATOLOGIQUES</b>		
Leucopénie	63,2	28,0
Anémie	60,5	6,9
Neutropénie	53,9	26,3

<b>Tableau 8 – Effets indésirables survenus chez plus de 10 % des 304 patients ayant déjà reçu un traitement contre un cancer métastatique du côlon ou du rectum<sup>a</sup></b>		
<b>Effets indésirables (regroupés selon leur nature)</b>	<b>% de patients ayant signalé l'effet</b>	
	<b>Grade 1 à 4 du NCI</b>	<b>Grades 3 et 4 du NCI</b>
0,5 à < 1,0 x 10 <sup>9</sup> /L (grade 3)	-	(14,8)
< 0,5 x 10 <sup>9</sup> /L (grade 4)	-	(11,5)
<b>TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER</b>		
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 <sup>†</sup>	14,5	0
Œdème	10,2	1,3
Ballonnements	10,2	0,3
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS</b>		
↓ Poids corporel	30,3	0,7
Déshydratation	14,8	4,3
↑ Phosphatase alcaline	13,2	3,9
↑ ASAT	10,5	1,3
<b>TROUBLES DERMATOLOGIQUES</b>		
Alopécie	60,5	s.o. <sup>§</sup>
Transpiration	16,4	0
Éruptions cutanées	12,8	0,7
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES</b>		
Dyspnée	22,0	3,6
↑ Toux	17,4	0,3
Rhinite	15,5	0
<b>TROUBLES NEUROLOGIQUES</b>		
Insomnie	19,4	0
Étourdissements	14,8	
<b>TROUBLES CARDIOVASCULAIRES</b>		
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 du chlorhydrate d'irinotécan pour injection.

† Survenant ≤ 24 heures après l'administration du chlorhydrate d'irinotécan pour injection.

‡ Infections des voies respiratoires supérieures principalement.

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

### Schéma d'administration toutes les 3 semaines

Un nombre total de 535 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon et du rectum qui avait évolué à la suite d'un traitement par le 5-FU ont participé aux 2 études de phase III : 316 patients ont reçu le chlorhydrate d'irinotécan pour injection, 129, le 5-FU et les 90 autres ont reçu les meilleurs soins de soutien qui soient.

Onze patients (3,5 %) traités par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection sont morts au cours des 30 premiers jours de traitement. Dans 3 cas (1 %, 3/316), la mort était possiblement associée au traitement par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection 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.

Les effets indésirables graves ont commandé l'hospitalisation de 55 % (295/535) des patients au moins 1 fois, dont 60 % (188/316) de ceux qui recevaient du chlorhydrate d'irinotécan pour injection, 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 le chlorhydrate d'irinotécan pour injection et 7 % (9/129) de ceux recevant un traitement à base de 5-FU.

Le [tableau 9](#) présente les effets indésirables de grade 3 et 4 signalés chez les 535 patients ayant participé aux 2 études (V301 et V302) portant sur le schéma d'administration toutes les 3 semaines.

<b>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 pour injection toutes les 3 semaines<sup>a</sup></b>				
<b>Effet indésirable</b>	<b>Étude V301</b>		<b>Étude V302</b>	
	<b>Chlorhydrate d'irinotécan pour injection n = 189</b>	<b>MSS* n = 90</b>	<b>Chlorhydrate d'irinotécan pour injection n = 127</b>	<b>5-FU<sup>†</sup> n = 129</b>
Pourcentage TOTAL d'effets indésirables de grade 3 ou 4	79,4	66,7	69,3	54,3
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>				
Diarrhée	21,7	5,6	22,0	10,9
Vomissements	13,8	7,8	14,2	4,7
Nausées	13,8	3,3	11,0	3,9
Douleur abdominale	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
<b>TROUBLES HÉMATOLOGIQUES</b>				
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
Thrombocytopénie	1,1	0	3,9	1,6
<b>Infection</b>				
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
<b>Fièvre</b>				
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
<b>TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME</b>				

<b>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 pour injection toutes les 3 semaines<sup>a</sup></b>				
<b>Effet indésirable</b>	<b>Étude V301</b>		<b>Étude V302</b>	
	<b>Chlorhydrate d’irinotécan pour injection n = 189</b>	<b>MSS* n = 90</b>	<b>Chlorhydrate d’irinotécan pour injection n = 127</b>	<b>5-FU<sup>†</sup> n = 129</b>
<b>ENTIER</b>				
Douleur	18,5	22,2	16,5	13,2
Asthénie	14,8	18,9	13,4	11,6
<b>SYNDROME CHOLINERGIQUE</b>	12,2	0	1,6	0
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS</b>				
Troubles hépatiques <sup>‡</sup>	8,5	6,7	8,7	6,2
<b>TROUBLES DERMATOLOGIQUES</b>				
Syndrome d’enflure douloureuse des mains et des pieds	1,6	0	0,8	4,7
Signes cutanés <sup>§</sup>				3,1
<b>TROUBLES RESPIRATOIRES<sup>¶</sup></b>	10,1	7,8	4,7	7
<b>TROUBLES NEUROLOGIQUES<sup>**</sup></b>	12,2	13,3	8,7	3,9
<b>TROUBLES CARDIOVASCULAIRES<sup>††</sup></b>	8,5	3,3	3,9	1,6
<b>AUTRES<sup>‡‡</sup></b>	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/m<sup>2</sup> en perfusion i.v. de 2 heures; ensuite 5-FU en bolus i.v. de 400 mg/m<sup>2</sup>; puis 5-FU, 600 mg/m<sup>2</sup> en perfusion i.v. continue de 22 heures, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines. (2) 5-FU à raison de 250 à 300 mg/m<sup>2</sup>/jour en perfusion i.v. continue étalée jusqu’à l’apparition de signes de toxicité. (3) 5-FU à raison de 2 à 3 g/m<sup>2</sup>/jour en perfusion i.v. de 24 heures chaque semaine pendant 6 semaines avec ou sans leucovorine, à raison de 20 à 500 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie i.v. chaque semaine pendant 6 semaines, suivi 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 neurologiques 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 fréquents 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 essais 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 anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques 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 signalés après la commercialisation du produit**

Les effets ci-après ont été signalés pendant l'emploi du chlorhydrate d'irinotécan pour injection en pratique clinique, après sa commercialisation.

Des cas peu fréquents 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 signalés. 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 (c'est-à-dire ASAT et ALAT), de 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 pancréatiques.

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 graves sont peu fréquents. Les cas de pneumopathie interstitielle se manifestant par des infiltrats pulmonaires sont peu fréquents pendant un traitement par l'irinotécan. Des effets précoces, comme la dyspnée, ont été signalés ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

On a observé des accidents ischémiques du myocarde, mortels dans certains cas, chez des patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection. 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 de menacer le pronostic vital, ont été signalés à la suite de l'emploi du chlorhydrate d'irinotécan 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 2 métabolites relativement inactifs (APC et NPC) par le CYP3A4. Le SN-38 est converti par glucuronidation en un conjugué inactif ([voir 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique](#)). Des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament et médicament-plantes médicinales sont connues ([tableau 10](#)). La plupart de ces interactions ont été attribuées à l'inhibition ou à l'induction du CYP3A4, même si on croit que de nombreux mécanismes pourraient y contribuer (induction/inhibition de la carboxylestérase, de l'UDP-glucuronyl transférase 1A1 et de transporteurs 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 de chlorhydrate d'irinotécan pour injection, de 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 P<sub>450</sub> humain (CYP3A4) et l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase 1A1 (UGT1A1).

L'administration concomitante d'irinotécan avec des inhibiteurs de la CYP3A4 (p. ex. cimétidine, macrolides [azithromycine, clarithromycine, érythromycine], antifongiques azolés [fluconazole, kétoconazole, itraconazole], jus de pamplemousse, BCC inhibant le CYP3A4 tels que vérapamil, diltiazem et 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.

Cette interaction a été documentée chez des cancéreux ayant reçu du chlorhydrate d'irinotécan pour injection en concomitance avec du kétoconazole, un inhibiteur enzymatique puissant. Chez ces patients, cette association a entraîné une réduction de 87 % de l'exposition relative à l'APC — métabolite dont la formation dépend du CYP3A4 —, tandis que l'exposition relative au SN-38 a pour sa part augmenté 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 plus élevée chez les patients chez qui la déshydratation ou des complications du cancer colorectal compromettent la fonction rénale. Dans de telles circonstances, l'administration concomitante d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et d'une fluoroquinolone qui inhibe le CYP3A4 pourrait faire augmenter l'exposition au SN-38, et partant, la toxicité.

Réciproquement, l'administration concomitante de chlorhydrate d'irinotécan pour injection et d'un inducteur du CYP3A4 (p. ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, glucocorticoïdes, millepertuis) peut entraîner une réduction des taux plasmatiques du métabolite actif, c'est-à-dire du SN-38, et donc avoir des effets négatifs sur les résultats du traitement. Cette interaction a été documentée chez des cancéreux ayant reçu du chlorhydrate d'irinotécan pour injection en concomitance avec du millepertuis ou avec de la phénytoïne.

Pour connaître les interactions médicamenteuses potentielles, consulter les renseignements thérapeutiques des médicaments devant être administrés en concomitance.

### **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**

[Dénomination commune]	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<b>Inhibiteurs du CYP3A4</b>			<b>Risque de toxicité accrue</b>
Antifongiques azolés			Voir <a href="#">2 CONTRE-INDICATIONS</a>
Kétoconazole	EC	↑ d'environ 110 % du SN-38 ↓ d'environ 90 % de l'APC	
Fluconazole, itraconazole	T		
Cimétidine	T		Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a>
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 la section <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> ci-dessous.	
<b>Inducteurs du CYP3A4</b>			<b>Risque d'efficacité moindre</b>
Anticonvulsivants			Voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</a> et <a href="#">9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES</a> , <a href="#">9.6 Interactions médicament-plantes médicinales</a>
Carbamazépine Phénobarbital, phénytoïne	EC, C	↓ d'environ 60 % de l'irinotécan, ↓ d'environ 75 % du SN-38	
Millepertuis	C	↓ d'environ 40 % du SN-38	
Glucocorticostéroïdes			
Dexaméthasone	T		
Rifampine	T		

Légende : C = Étude de cas; EC : Essai clinique; T : Interaction théorique

La dose initiale appropriée pour les patients prenant des médicaments ayant un effet, connu ou probable, sur la cinétique du chlorhydrate d'irinotécan pour injection n'a pas été définie formellement. L'administration concomitante d'antifongiques azolés et d'irinotécan est contre-indiquée, aussi les patients doivent-ils cesser de prendre du kétoconazole au moins 1 semaine avant le début de leur traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION ([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 1 semaine avant le début du traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION chez les patients concernés. L'administration concomitante de sulfate d'atazanavir, un inhibiteur du CYP3A4 et de l'UGT1A1, peut entraîner une augmentation de l'exposition générale au SN-38, métabolite actif de l'irinotécan. Le médecin qui décide d'administrer ces deux médicaments en concomitance doit donc tenir compte de cette interaction (*voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

### **Interactions pharmacodynamiques**

Antinéoplasiques : On peut s'attendre que les effets indésirables d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, 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 IRINOTÉCAN POUR INJECTION.

Diurétiques : L'administration de diurétiques doit être surveillée de près, à cause du risque de déshydratation consécutive aux vomissements et/ou à la diarrhée qu'IRINOTÉCAN POUR INJECTION a entraîné. Le médecin pourrait envisager de suspendre la prise de diurétiques pendant l'administration de ce médicament mais, en présence de vomissements ou de diarrhée, il doit absolument le faire.

Dexaméthasone : On a signalé des cas de lymphocytopénie chez des patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection. 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 signalé des cas d'hyperglycémie chez les patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection. Cet effet a généralement été observé chez des personnes ayant des antécédents de diabète sucré ou d'intolérance au glucose avant l'administration du chlorhydrate d'irinotécan pour injection. 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'acathisie dans les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire était plus élevée (8,5 %, 4 patients sur 47) dans les cas où la prochlorpérazine a été administrée le même jour que le chlorhydrate d'irinotécan pour injection que lorsque ces deux médicaments ont été 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 administrée dans le cadre de la prémédication d'autres chimiothérapies.

Agents de blocage neuromusculaire : On ne peut écarter la possibilité d'une interaction entre l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et les agents de blocage neuromusculaire. Comme d'autres médicaments dotés d'une activité anticholinestérasique, l'irinotécan peut prolonger le blocage neuromusculaire produit 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<sub>0</sub>-dernière de l'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38. Dans le cadre d'un essai clinique de phase III, on a signalé 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 graves liées au traitement associant AVASTIN et l'irinotécan.

### **9.5 Interactions médicament-aliments**

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

### **9.6 Interactions médicament-plantes médicinales**

Millepertuis : Chez les patients prenant du chlorhydrate d'irinotécan pour injection 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 1 semaine avant le premier cycle de traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

### **9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire**

On n'a pas établi si le chlorhydrate d'irinotécan pour injection interagit avec 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 semi-synthétique de la camptothécine, un alcaloïde extrait de plantes telles que *Camptotheca acuminata*. Les camptothécines interagissent spécifiquement avec la topoisomérase I, une enzyme qui détend le brin hélicoïdal de l'ADN en provoquant des cassures transitoires sur un seul brin. L'irinotécan et son métabolite actif, le SN-38, se lient au complexe topoisomérase I-ADN et empêchent la réparation de ces cassures.

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 pour inhiber la topoisomérase I purifiée provenant de lignées de cellules tumorales d'êtres humains ou de rongeurs. La contribution précise du SN-38 à l'activité du chlorhydrate d'irinotécan pour injection chez l'être humain n'a pas été pleinement établie. L'irinotécan et le SN-38 existent tous deux sous deux formes : la forme cyclique (lactone), active, et la forme acyclique (ion carboxylate), inactive. La forme cyclique (lactone) est favorisée en milieu acide, tandis qu'un pH alcalin favorise la forme ouverte (ion carboxylate).

## 10.2 Pharmacodynamie

On ne dispose d'aucun renseignement à ce sujet.

## 10.3 Pharmacocinétique

Après une perfusion intraveineuse de chlorhydrate d'irinotécan pour injection chez l'être humain, le taux plasmatique de l'irinotécan décroît de façon multiexponentielle. Le [tableau 11](#) présente un sommaire des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan et du SN-38 observées chez des patients atteints d'un cancer métastatique du côlon et du rectum (dose de 125 ou de 340 mg/m<sup>2</sup>).

<b>Tableau 11 – Sommaire des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques (± ÉT) de l'irinotécan et du SN-38 observées chez des patients porteurs de tumeurs solides</b>				
	<b>125 mg/m<sup>2</sup> (n = 64)</b>		<b>340 mg/m<sup>2</sup> (n = 6)</b>	
	Irinotécan	SN-38	Irinotécan	SN-38
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1660 ± 797	26,3 ± 11,9	3392 ± 874	56,0 ± 28,2
ASC <sub>0-24</sub> (ng•h/mL)	10 200 ± 3270	229 ± 108	20 604 ± 6027	474 ± 245
t <sub>½</sub> (h)	5,8* ± 0,7	10,4* ± 3,1	11,7† ± 1,0	21,0† ± 4,3
V <sub>surf</sub> (L/m <sup>2</sup> )	110 ± 48,5	—	234 ± 69,6	—
CL (L/h/m <sup>2</sup> )	13,3 ± 6,01	—	13,9 ± 4,00	—

C<sub>max</sub> : concentration plasmatique maximale

ASC<sub>0-24</sub> : aire sous la courbe de la concentration plasmatique de 0 à 24 heures après la perfusion

t<sub>½</sub> : demi-vie d'élimination terminale

V<sub>surf</sub> : volume de distribution en phase d'élimination terminale

CL : clairance corporelle totale

\* Échantillons de plasma prélevés pendant 24 heures après la fin de la perfusion de 90 minutes.

† Échantillons de plasma prélevés pendant 48 heures après la fin de la perfusion de 90 minutes. En raison de la période de prélèvement plus longue, ces valeurs illustrent de façon plus précise la demi-vie d'élimination terminale de l'irinotécan et du SN-38.

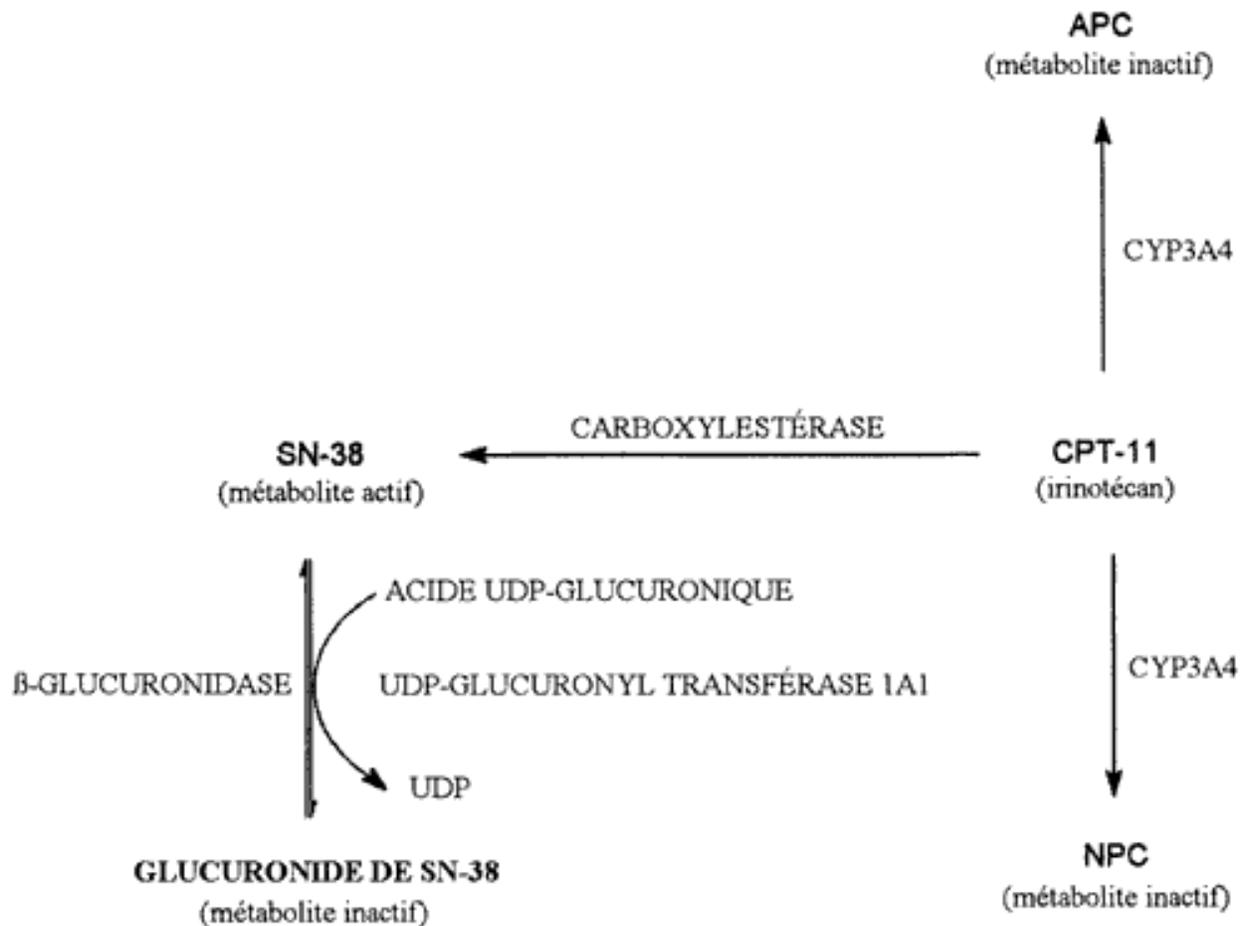
Dans l'intervalle posologique recommandé allant de 50 à 350 mg/m<sup>2</sup>, l'ASC de l'irinotécan augmente de façon linéaire avec la dose. L'ASC du SN-38 augmente moins que proportionnellement avec la dose. Le pourcentage de liaison de l'irinotécan aux protéines

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 entièrement 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 plus faible chez les personnes qui présentent un polymorphisme génétique particulier, par exemple l'allèle UGT1A1 \*28. Environ 10 % des personnes vivant en Amérique du Nord sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1\*28 (que l'on désigne également par le terme *génotype 7/7*).

Dans une étude prospective au cours de laquelle de l'irinotécan a été administré seul à raison de 350 mg/m<sup>2</sup> une fois toutes les 3 semaines, l'exposition générale au SN-38 a été plus élevée chez les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1 \*28 (UGT1A1 7/7) que chez ceux homozygotes pour le type sauvage (UGT1A1 \*1/\*1) ([voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système sanguin et lymphatique](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles hématologiques](#)). L'excrétion urinaire de l'irinotécan (de 11 % à 20 %), du SN-38 (< 1 %) et du glucuronide du SN-38 (3 %) est faible.

L'irinotécan est oxydé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP3A4) pour former 2 métabolites relativement inactifs : l'APC (7-éthyl-10-[4-N-(5-acide aminopentanoïque)-1-pipéridino]carbonyloxycamptothécine) et la NPC (7-éthyl-10-(4-amino-1-pipéridino)carbonyloxycamptothécine), un métabolite moins important (voir le schéma ci-dessous).



Dans une étude pharmacocinétique au cours de laquelle de l'irinotécan a été administré à la dose initiale de 125 mg/m<sup>2</sup>, la demi-vie terminale de l'irinotécan a été significativement plus longue chez les patients de 65 ans ou plus (6 heures) que chez ceux de moins de 65 ans (5,5 heures). Par rapport à celles observées chez les patients de moins de 65 ans, l'ASC<sub>0-24</sub> de l'irinotécan, corrigée en fonction de la dose, accusait une hausse de 14,8 % chez les sujets de 65 ans ou plus, la C<sub>max</sub>, une hausse de 11,3 % et la clairance, une baisse de 17,5 %. De plus, l'ASC<sub>0-24</sub> du SN-38, corrigée selon la dose, chez les patients de 65 ans ou plus était de 11,2 % supérieure à celle des patients de moins de 65 ans, mais ce résultat n'était pas statistiquement significatif.

Dans une autre étude de pharmacocinétique, conçue prospectivement pour évaluer les effets du vieillissement sur la toxicité de l'irinotécan, aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les sujets de > 65 ans et les sujets de < 65 ans relativement à la pharmacocinétique de l'irinotécan après administration d'une dose unique de 125 mg/m<sup>2</sup>. Par rapport à celles observées chez les patients de moins de 65 ans, la C<sub>max</sub> et l'ASC<sub>0-24</sub> de l'irinotécan accusaient une baisse respective de 0,7 % et 0,3 % chez les patients de > 65 ans. Dans le cas du SN-38 et de son dérivé glucurononconjugué, les variations observées entre ces

deux populations de patients étaient respectivement de -1,8 % et -1,0 % dans le cas de la  $C_{max}$ , et de +0,8 % et -3,1 % dans le cas de l'ASC<sub>0-24</sub>.

On ignore la raison pour laquelle les résultats de ces deux études se contredisent. Quoi qu'il en soit, étant donné que les personnes âgées peuvent être moins tolérantes face aux effets toxiques de l'irinotécan, on doit être particulièrement prudent lorsqu'on administre ce médicament à ces patients (*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 l'appartenance ethnique n'a pas été étudiée.
- **Insuffisance hépatique** : La clairance de l'irinotécan est réduite chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, tandis 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, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à une température ambiante contrôlée se situant entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière. Le produit est offert en fiole de verre ambré, sous emballage-coque pour éviter qu'il ne se brise. Il est recommandé de conserver la fiole (et l'emballage-coque) dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation. Il faut inspecter la fiole d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION pour s'assurer qu'elle n'est pas endommagée ou qu'elle ne coule pas avant de la retirer de son emballage. Si la fiole semble brisée ou qu'elle fuit, ne pas ouvrir l'emballage-coque. Incinérer l'emballage sans l'ouvrir.

## 12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION

Comme dans le cas des autres agents anticancéreux potentiellement toxiques, il faut faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation de solutions pour perfusion contenant IRINOTÉCAN POUR INJECTION. La préparation d'IRINOTÉCAN 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 d'IRINOTÉCAN 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 avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau. Tous les déchets ayant été en contact avec IRINOTÉCAN POUR INJECTION doivent être isolés, placés dans un contenant hermétique, puis incinérés de façon appropriée.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

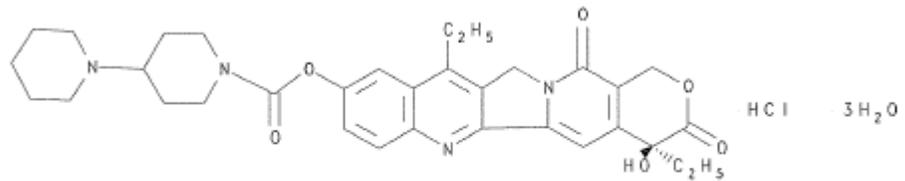
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté

Nom chimique : Chlorhydrate de (+)-(4S)-4,11-diéthyl-4-hydroxy-9[(4-pipéridinopipéridino)carbonyloxy]-1-H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,14-(4H, 12H)-dione trihydraté

Formule et masse moléculaires :  $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$  ; 677,2 g/mol

Formule de structure :



CPT-11

Description : Poudre cristalline jaune à jaune pâle. Le coefficient de partage est de 0,03 en un milieu acide (pH < 6) et de 0,05 en un milieu basique (pH > 9).

Solubilité : Il est complètement soluble dans le sulfoxyde de diméthyle et très peu soluble dans l'eau. Il est légèrement soluble dans l'acétone et l'isopropanol, et quasi insoluble dans le dichlorométhane, l'éther diéthylique, l'acétate d'éthyle et le *n*-heptane.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Plan des essais et démographie des études

L'utilisation du chlorhydrate pour injection d'irinotécan associé au 5-FU et à la LV ou employé seul a fait l'objet de plusieurs 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**

L'utilisation du chlorhydrate d'irinotécan pour injection en association avec le 5-FU et la LV pour le traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum est étayée par les résultats de deux études cliniques comparatives multicentriques de phase III menées dans divers pays auprès de patients répartis aléatoirement. Dans ces deux études, l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV a été comparée à l'association 5-FU/LV.

- L'étude 1 avait pour objectif de comparer l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection + 5-FU/LV en bolus, administrée une fois par semaine avec 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 du chlorhydrate d'irinotécan pour injection en monothérapie une fois par semaine.
- L'étude 2 se proposait d'évaluer deux modes d'administration du 5-FU/LV par perfusion, à savoir avec ou sans chlorhydrate d'irinotécan pour injection. Les patients qui présentaient une diarrhée persistante (c.-à-d. de plus de 24 heures) malgré la prise de lopéramide ont reçu une fluoroquinolone pendant 7 jours en guise d'antibiothérapie prophylactique, de même que ceux dont la diarrhée s'accompagnait de fièvre. Ont également reçu une fluoroquinolone par voie orale les patients chez qui le nombre de polynucléaires neutrophiles était inférieur à 500/mm<sup>3</sup>, même en l'absence de fièvre ou de diarrhée.

Divers médicaments tels qu'antiémétiques, atropine et lopéramide ont été administrés en concomitance aux patients des deux études afin de prévenir ou de maîtriser les symptômes liés au traitement. Au cours de ces deux études, les patients ont aussi 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° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge moyen	Sexe (femmes/
---------------	-----------------	----------------------------------	----------------------	-----------	---------------

		<b>et durée</b>		<b>(Tranche)</b>	<b>hommes [%]</b>
1	Étude multicentrique, multinationale, de phase III, comparative et avec répartition aléatoire	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection 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 pour injection, 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 pour injection 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***

L'utilisation du chlorhydrate d'irinotécan pour injection dans le traitement de patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui récidive ou continue d'évoluer après un traitement à base de 5-FU est étayée par les données de trois études dans lesquelles 304 patients présentant un indice fonctionnel de 0 à 2 (en fait de 0 ou 1 pour la majorité d'entre eux) ont reçu cet agent en monothérapie. Durant chacune de ces études cliniques, les patients ont reçu le chlorhydrate d'irinotécan pour injection par cycles répétés de 6 semaines, à raison d'une seule dose hebdomadaire pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines sans traitement. Les doses initiales administrées étaient de 100, 125 et 150 mg/m<sup>2</sup>.

Parmi les 304 patients que comptaient ces trois études, 193 ont d'abord reçu la dose initiale recommandée de 125 mg/m<sup>2</sup>. Deux réponses complètes et vingt-sept réponses partielles ont été observées chez ces 193 patients, ce qui correspond à un taux de réponse global de 15,0 % (IC<sub>95</sub> % : 10,0 % – 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° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n) <sup>1</sup>	Âge moyen (tranche)	Sexe
1	Étude sur un seul agent	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection  administré par voie intraveineuse à raison d' une dose hebdomadaire de 100 mg/m <sup>2</sup> 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 pour injection  administré par voie intraveineuse à raison d'une dose hebdomadaire de 125 mg/m <sup>2</sup> 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 pour injection  administré par voie intraveineuse à raison d'une	Inconnu	Inconnu	Femmes et hommes (pourcentages respectifs inconnus)

		dose hebdomadaire de 150 mg/m <sup>2</sup> pendant 4 semaines, suivies de 2 semaines de repos			
--	--	---	--	--	--

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

### **Schéma d'administration toutes les 3 semaines**

L'utilisation de chlorhydrate d'irinotécan pour injection dans les cas de cancer colorectal métastatique ayant évolué après un traitement par le 5-FU est étayée par les résultats de deux études cliniques de phase III menées dans plusieurs centres auprès de patients répartis aléatoirement. Dans la première étude (V301), l'administration de chlorhydrate d'irinotécan pour injection en deuxième intention en association avec les meilleurs soins de soutien qui soient a été comparée avec le recours aux meilleurs soins de soutien seulement. Dans la deuxième (V302), ce traitement mixte a été comparé avec la perfusion de 5-FU. Dans les deux cas, le critère d'évaluation principal était le taux de survie. Au total, 535 patients recrutés dans 94 centres en Europe, au Moyen-Orient et en Afrique du Sud ont été répartis aléatoirement dans l'un ou l'autre groupe. Le chlorhydrate d'irinotécan pour injection a été administré par perfusion de 90 minutes 1 fois toutes les 3 semaines, à la dose initiale d 350 mg/m<sup>2</sup>. Les patients de 70 ans ou plus, ou dont l'indice fonctionnel était de 2 (d'après la classification de l'OMS), ont toutefois reçu une dose initiale de 300 mg/m<sup>2</sup>. La plus forte dose totale autorisée s'élevait à 700 mg.

Une réduction de la dose et/ou le report de l'administration étaient autorisés en cas de signes de toxicité hématologique et/ou non hématologique grave survenant pendant le traitement. Antiémétiques, atropine et lopéramide ont été fournis au besoin. Les patients qui présentaient diarrhée tardive de plus de 24 heures malgré l'administration de lopéramide ont reçu une fluoroquinolone pendant 7 jours en guise d'antibiothérapie prophylactique. Les patients devaient faire l'objet d'une évaluation de suivi toutes les 3 à 6 semaines pendant 1 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° de l'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 pour injection en deuxième intention, en association avec les meilleurs soins de soutien, comparativement aux meilleurs soins de soutien seulement :	535	

		Chlorhydrate d'irinotécan pour injection administré à une dose initiale de 350 mg/m <sup>2</sup> par perfusion de 90 minutes 1 fois toutes les 3 semaines		Inconnu
		Chlorhydrate d'irinotécan pour injection administré à une dose initiale de 300 mg/m <sup>2</sup> par perfusion de 90 minutes 1 fois toutes les 3 semaines		70 ans et plus
V302	Étude multicentrique de phase III avec répartition aléatoire	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection en deuxième intention, en association avec les meilleurs soins de soutien, comparativement à la perfusion de 5-FU :  Chlorhydrate d'irinotécan pour injection administré à une dose initiale de 350 mg/m <sup>2</sup> par perfusion de 90 minutes 1 fois toutes les 3 semaines  Chlorhydrate d'irinotécan pour injection administré à une dose initiale de 300 mg/m <sup>2</sup> par perfusion de 90 minutes 1 fois toutes les 3 semaines	535	Inconnu  70 ans et plus

## 14.2 Résultats de l'étude

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

Dans les deux études, l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV a produit une amélioration significative des taux de réponse tumorale objective, de l'intervalle sans progression de la tumeur et du taux de survie par rapport à l'association 5-FU/LV employée seule. Ces différences quant à la survie ont été observées malgré l'administration d'un traitement de deuxième intention chez la majorité des patients des deux groupes, entre autres lors du passage des groupes témoins aux schémas comprenant le chlorhydrate d'irinotécan

pour injection. Durant l'étude 1, 56 % des patients qui avaient reçu l'association 5-FU/LV ont aussi reçu du chlorhydrate d'irinotécan pour injection en deuxième intention. Dans l'étude 2, cette proportion s'élevait à 34 %. Le [tableau 15](#) présente 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 pour injection + bolus de 5-FU/LV 1 f.p.s. x 4, toutes les 6 sem.	Bolus de 5-FU/LV 1 f.p.j. x 5 toutes les 4 sem.	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection 1 f.p.s. x 4 toutes les 6 sem.	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection + perfusion de 5-FU/LV	Perfusion de 5-FU/LV
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, extrêmes)	1,9 (0-161)	1,7 (0-203)	1,8 (0,1-185)	4,5 (0-88)	2,7 (0-104)
Traitement adjuvant préalable par le 5-FU (%)					
Non	89	92	90	74	76
Oui	11	8	10	26	24
Durée médiane du traitement à l'étude <sup>a</sup> (mois)	5,5	4,1	3,9	5,6	4,5
Intensité de dose relative médiane (%) <sup>a</sup>					
Irinotécan	72	--	75	87	--
5-FU	71	86	--	86	93
<b>Résultats relatifs à l'efficacité</b>					
Tumeur objective confirmée	39	21	18	35	22
Taux de réponse <sup>b</sup> (%)	$(p < 0,0001)^c$			$(p < 0,005)^c$	
Intervalle médian	7	4,3	4,2	6,7	4,4

sans progression de la tumeur <sup>d</sup>					
(mois)	$(p = 0,004)^d$			$(p < 0,001)^d$	
Survie médiane	14,8	12,6	12	17,4	14,1
(mois)	$(p < 0,05)^d$			$(p < 0,05)^d$	

a) Étude 1 : n = 225 (chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV), n = 219 (5-FU/LV), n = 223 (chlorhydrate d'irinotécan pour injection).

Étude 2 : n = 199 (chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV), n = 186 (5-FU/LV).

b) Confirmée  $\geq 4$  à 6 semaines après le premier signe de réponse objective.

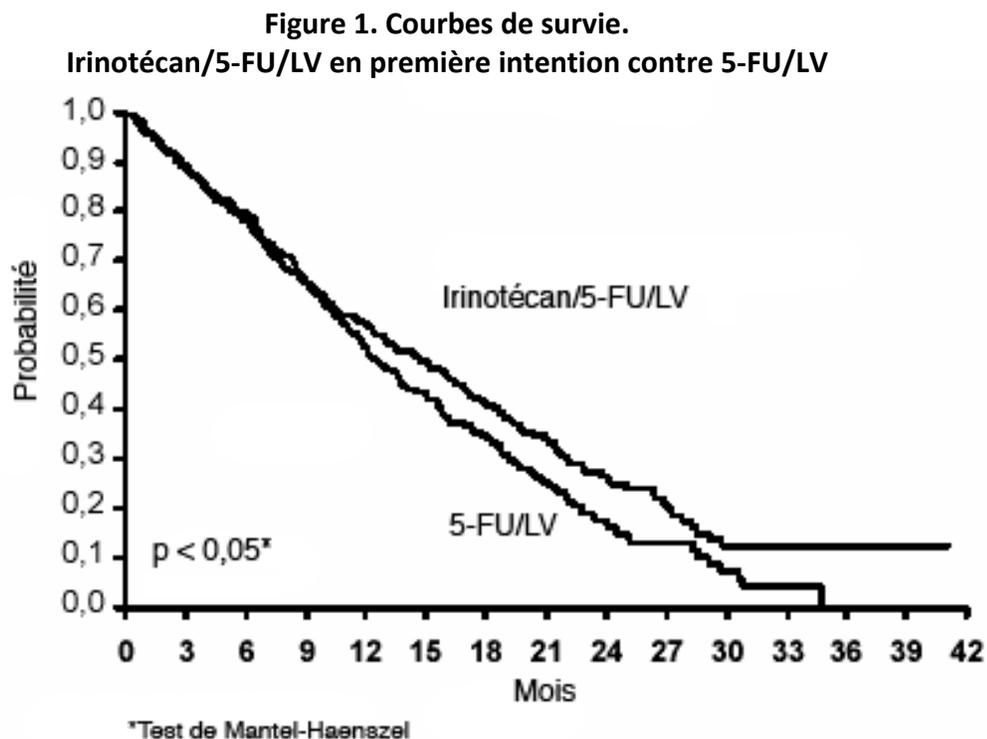
c) Test du chi carré.

d) Test de Mantel-Haenszel.

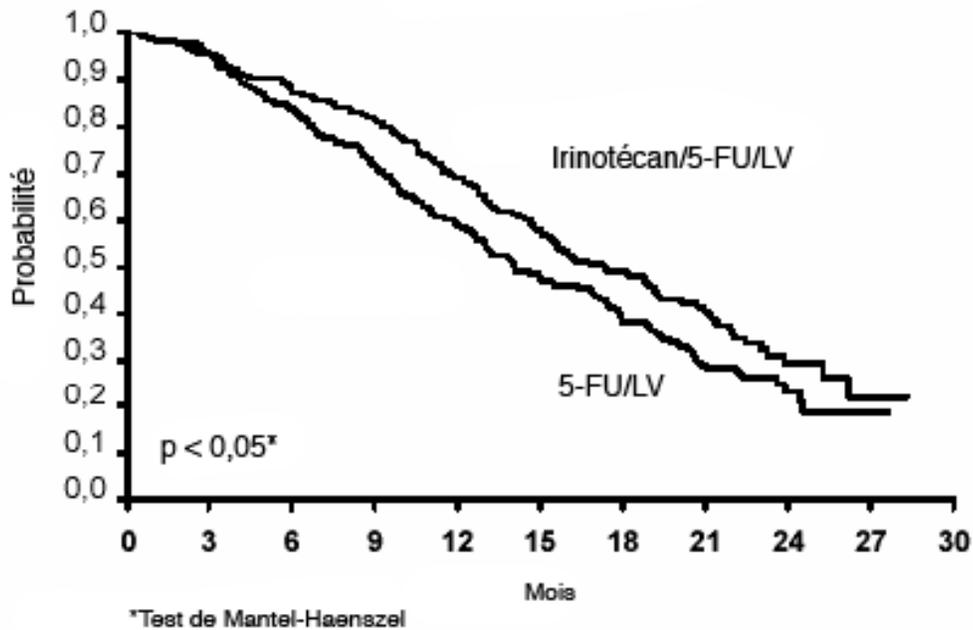
f.p.s. : fois par semaine

L'évaluation des taux de réponse et de l'intervalle sans progression de la tumeur dans les sous-groupes suivants, stratifiés en fonction de 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), a permis d'observer une amélioration dans le groupe ayant reçu le traitement d'association comprenant le chlorhydrate d'irinotécan pour injection par rapport au groupe ayant reçu la combinaison 5-FU/LV.

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 pour injection / 5-FU/LV et 5-FU/LV.



**Figure 2. Courbes de survie.**  
**Irinotécan/5-FU/LV en première intention contre 5-FU/LV**  
**Étude 2**



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 pour injection / 5-FU/LV et 5-FU/LV.

**Figure 3. Intervalle sans progression de la tumeur**  
**Étude 1**

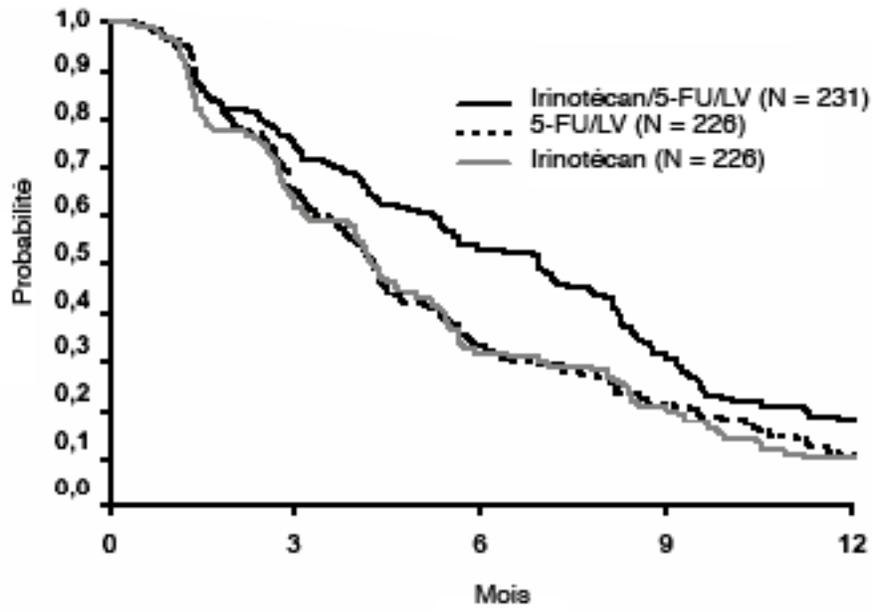
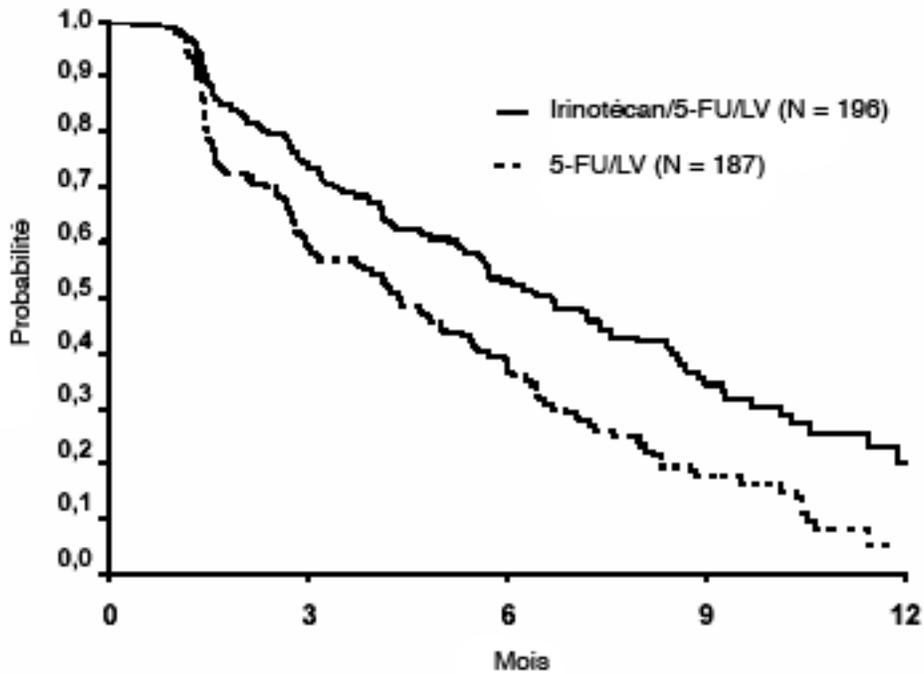


Figure 4. Intervalle sans progression de la tumeur  
Étude 2



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

Lors de l'étude 1, l'administration de chlorhydrate d'irinotécan pour injection en association avec le 5-FU et la LV a entraîné une réduction du risque de progression tumorale de 36 % par rapport à celui observé chez les patients sous 5-FU/LV, de même qu'une baisse de 20 % du risque de mortalité. Dans l'étude 2, les valeurs correspondantes étaient respectivement de 42 % et 23 %.

Les deux études, sur le traitement de première intention, ont 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 retourné 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 sous chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV, et entre 77 % et 97 % chez les patients sous 5-FU/LV. Dans le cas 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 sous chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV, et entre 46 % et 60 % chez les patients sous 5-FU/LV.

Dans l'étude 1, la douleur, le rôle fonctionnel et l'état de santé général ou la qualité de vie ont été choisis prospectivement, afin d'évaluer l'effet du traitement par une analyse de la variance d'évaluations répétées. La méthode d'imputation des données proposée par Zwinderman a été utilisée pour compenser le manque de données dû à l'abandon de l'étude par certains patients. D'après cette analyse, il n'existe aucune différence significative quant aux trois paramètres considérés entre le groupe traité par l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV et le groupe traité par le 5-FU/LV. Cependant, d'après l'analyse des pires scores, les variations moyennes de la douleur et du rôle fonctionnel sont significativement plus favorables chez les patients traités par l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 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 les patients sous chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV que chez les patients qui recevaient l'association 5-FU/LV. Des résultats semblables ont été obtenus dans l'étude 2.

L'analyse des évaluations répétées sur l'état de santé général ou la qualité de vie n'a fait ressortir aucune différence statistiquement significative quant à l'effet du traitement, toutefois, l'évolution des scores sur l'échelle mesurant l'état de santé général avait tendance à être plus favorable dans le cas du traitement d'association contenant de l'irinotécan. En cas de données manquantes en raison de l'abandon de l'étude par certains patients, on s'est servi des données

des dernières évaluations ainsi que de la moyenne des pires scores des patients dont l'état évoluait.

On a observé une différence en faveur de l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV quant à l'intervalle avant la détérioration formelle de l'état de santé général par rapport à l'état initial. En effet, l'analyse statistique montre que l'administration de chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 5-FU/LV retarde davantage la survenue d'une baisse de 5 % ou de 20 % de l'indice de l'état de santé général (test de Mantel-Haenszel;  $p = 0,03$  et  $0,04$ , respectivement). Dans le cas d'une baisse de 10 % ou de 30 %, les différences sont presque significatives (test de Mantel-Haenszel;  $p = 0,06$  dans les 2 cas). L'intervalle médian jusqu'à la détérioration de l'indice fonctionnel était significativement plus long chez les patients traités par l'association chlorhydrate d'irinotécan pour injection / 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-Haenszel;  $p = 0,046$ ). Le questionnaire soumis aux patients de ces études ne traitait pas de l'incidence des effets indésirables du traitement sur leur qualité de vie, qu'il s'agît du chlorhydrate d'irinotécan pour injection avec ou sans 5-FU/LV.

### **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  $125 \text{ mg/m}^2$  était de 5,8 mois (extrêmes : 2,6 – 15,1 mois). En outre, d'après les critères formels, une réponse optimale (quant à la stabilisation de la maladie) a été observée chez 53,4 % (103/193) des patients ayant reçu la dose initiale de  $125 \text{ mg/m}^2$ .

Hommes et femmes de tous âges ont répondu au chlorhydrate d'irinotécan pour injection, peu importe si le 5-FU leur avait été administré à titre de traitement adjuvant ou encore contre la maladie métastatique. Qu'ils aient présenté un seul ou plusieurs foyers métastatiques, les patients souffrant d'un cancer du côlon ont répondu au médicament, tout comme ceux aux prises avec un cancer du rectum.

La survie médiane des patients ayant reçu la dose initiale de  $125 \text{ mg/m}^2$ , évaluée selon la méthode de Kaplan-Meier, s'élevait à 8,9 mois (extrêmes : 0,3 – 33,4 mois). Chez la majorité des patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan pour injection, 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 associés à la tumeur et qui ont répondu au chlorhydrate d'irinotécan pour injection ont vu leurs symptômes s'atténuer pendant le traitement.

#### ***Schéma d'administration toutes les 3 semaines***

Les données montrent que par rapport aux meilleurs soins de soutien ou à la perfusion de 5-FU,

le chlorhydrate d'irinotécan pour injection entraîne un allongement statistiquement significatif de la survie des patients ( $p = 0,001$  et  $p = 0,035$ , respectivement). Ces bienfaits se manifestent tôt et persistent pendant le suivi post-thérapeutique. En effet, les taux de survie après 1 an sont respectivement de 36 % contre 14 % (chlorhydrate d'irinotécan pour injection contre soins de soutien) et de 45 % contre 32 % (chlorhydrate d'irinotécan pour injection contre perfusion de 5-FU). Les survies médianes s'établissent respectivement à 9,2 et 6,5 mois (chlorhydrate d'irinotécan pour injection contre soins de soutien) et à 10,8 et 8,5 mois (chlorhydrate d'irinotécan pour injection contre perfusion de 5-FU). La survie médiane et le taux de survie après 1 an chez des patients ayant reçu du chlorhydrate d'irinotécan pour injection toutes les 3 semaines au cours ces études de phase III étaient comparables à ceux qui ont été observés chez les patients des études de phase II ayant reçu le chlorhydrate d'irinotécan pour injection en deuxième intention suivant le schéma d'administration hebdomadaire élaboré en Amérique du Nord.

Des analyses de régression multiple ont été effectuées afin 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 le chlorhydrate d'irinotécan pour injection 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).

Le [tableau 16](#) ci-après présente les critères de substitution relatifs à l'efficacité.

**Tableau 16 – Résultats des études sur l'administration du traitement aux trois semaines**

	V301		V302	
	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection	Soins de soutien	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection	5-FU
Survie médiane sans détérioration de l'indice fonctionnel (mois)	5,7 <sup>1</sup>	3,3 <sup>1</sup>	6,4	5,1
Survie médiane sans perte pondérale > 5 % (mois)	6,4 <sup>2</sup>	4,2 <sup>2</sup>	8,9	7,4
Survie médiane sans symptôme (mois)	5,9	4,1	8,1	7
Survie médiane sans douleur (mois)	6,9 <sup>3</sup>	2,0 <sup>3</sup>	10,3	8,5
Survie médiane sans évolution (mois)	-	-	4,2 <sup>4</sup>	2,9 <sup>4</sup>
Réponse tumorale RC+PR+MS / ME	-	-	64 % / 36 % <sup>5</sup>	44 % / 56 % <sup>5</sup>

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

Tous ces paramètres de substitution témoignent des avantages du chlorhydrate d'irinotécan pour injection par rapport aux deux autres modes de traitement. Dans l'étude V301, les 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. Dans l'étude V302, ce sont la survie sans évolution et la réponse tumorale qui font l'objet de différences significatives.

Au cours des deux études avec répartition aléatoire portant sur le traitement de deuxième intention du cancer colorectal métastatique, les patients ont été invités à répondre au questionnaire sur la qualité de la vie (QLQ-C30) de l'OERTC. À chaque visite, ils ont répondu à 30 questions telles que : « 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 2 études avec répartition aléatoire portant sur le traitement de deuxième intention)**

Sous-échelle QLQ-C30	Étude 1			Étude 2		
	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection	MSS <sup>†</sup>	<i>p</i>	Chlorhydrate d'irinotécan pour injection	5-FU	Valeur de <i>p</i>
État de santé général	47	37	0,03	53	52	0,9
<b>Échelles fonctionnelles</b>						
Fonction cognitive	77	68	0,07	79	83	0,9
Fonction émotionnelle	68	64	0,4	64	68	0,9
Fonction sociale	58	47	0,06	65	67	0,9
Fonction physique	60	40	0	66	66	0,9
Rôle fonctionnel	53	35	0,02	54	57	0,9
<b>Échelles des symptômes</b>						
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
Répercussions financières	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 et la sous-échelle relative à l'état de santé général, les scores les plus élevés indiquent une amélioration fonctionnelle. Pour les neuf sous-échelles relatifs aux symptômes, ils indiquent

au contraire une aggravation des symptômes. 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/Souche	N <sup>bre</sup> /Sexe	Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	
			Mâles	Femelles
Souris/Slc:ddY	70 M, 70 F	i.v.	134,1	132,4
	80 M, 80 F	orale	1044,7	1212,6
Rat/Crj:CD	60 M, 60 F	i.v.	83,6	85,1
	80 M, 80 F	orale	866,9	1026,5
Chien/beagle	4 M, 4 F	i.v.	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 i.v. d'une dose unique.

Les résultats d'études de toxicité portant sur l'administration répétée de doses multiples montrent 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/Souche	N <sup>bre</sup> /Sexe	Dose (mg/kg/j)	Voie	Durée	Période de rétablissement	Résultats/Observations
Rat/souche non spécifiée	70 M 70 F	0; 0,032; 0,16; 0,8; 4; 20 Adriacin = 0,8	i.v.	1 mois	--	Altérations toxiques dans la moelle osseuse, le thymus, la rate et les ganglions lymphatiques. Les effets toxiques d'Adriacin (0,8 mg/kg/j) étaient plus importants que ceux de 20 mg/kg/j d'irinotécan. Innocuité de l'irinotécan au moins 25 fois supérieure à celle d'Adriacin. DSEO : 0,8 mg/kg/j.
Rat/Crj:CD	54 M	0; 20 Adriacin = 0,4	i.v.	28 jours	0, 2 et 4 sem.	Signes de toxicité : salivation, ↓ du gain pondéral, ↓ de la consommation de nourriture, anémie, ↓ des lymphocytes et des protéines sériques. Également, signes de toxicité gastrique, rénale et testiculaire. La plupart des altérations dues à l'irinotécan ont rétrogradé au cours des 4 semaines de rétablissement. Toxicité rénale et testiculaire d'Adriacin

Espèce/Souche	N <sup>bre</sup> /Sexe	Dose (mg/kg/j)	Voie	Durée	Période de rétablissement	Résultats/Observations
						irréversible et rétablissement des animaux moins bon en général qu'avec l'irinotécan.
Rat/Crj:CD (SD)	150 M 150 F	0; 0,0064; 0,032; 0,16; 0,8; 4	i.v.	6 mois	1 mois	Les altérations observées à la dose de 4 mg/kg/jour étaient semblables à celles qui ont été notées durant les études de 28 jours. DSEO : 0,16 mg/kg/j chez les mâles; 0,8 mg/kg/j 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	i.v.	4 sem.	4 sem. pour le SN-38 à 11,6 uniquement	L'administration de SN-38 à raison de 11,6 mg/kg/j a entraîné des altérations franches semblables, quoique généralement moins marquées, à celles qui ont été observées chez les rats ayant reçu 20 mg/kg/j d'irinotécan. DSEO du SN-38 : 2,32 mg/kg/j.
Chien/beagle	12 M	0,6; 2,5; 10 CPT=2,5	i.v.	14 jours	--	Altérations toxiques dans les tissus et les organes en état de division et de prolifération. Innocuité de l'irinotécan environ 4 fois supérieure à celle de la CPT. DSEO de l'irinotécan : 0,6 mg/kg/j.
Chien/beagle	18 F	Orale = 0; 6,25; 18,75; 25 i.v. = 2,5; 7,5	Orale i.v.	5 jours	8 jours	Toxicité comparable peu importe la voie d'administration. Absence de signe d'irritation gastro-intestinale après l'administration orale. Absorption par voie orale rapide, suivie de taux plasmatiques notables à la plus faible dose. Toxicité (les deux voies d'administration) en corrélation avec l'ASC. Décès/toxicité grave observés aux doses de 7,5 mg/kg/j (voie i.v.) et de 18,75 mg/kg/j et 25 mg/kg/j (voie orale). Principaux tissus cibles : moelle osseuse, tube digestif et tissus lymphoïdes.
Chien/beagle	12 M 12 F	0; 0,1; 0,4; 1,6	i.v.	28 jours	--	Altérations toxiques plus évidentes chez les mâles. Organes touchés : rate, thymus, foie, ganglions lymphatiques mésentériques et testicules. Également, diminution du taux de globules blancs, de lymphocytes et des protéines totales. DSEO estimée : 0,1 mg/kg/j.
Chien/beagle	12 M 12 F	0; 0,1; 0,4; 1,6	i.v.	13 sem.	--	Altérations histopathologiques observées dans le thymus, les ganglions lymphatiques, la rate, la trachée, les poumons, les intestins et la peau. DSEO évaluée à < 0,1 mg/kg/j.
Chien/beagle	12 M 12 F	0; 0,01; 0,1; 1	i.v.	26 sem.	--	Altérations liées au traitement observées chez les animaux des deux sexes : changement de couleur de la peau, alopecie, atrophie du thymus, selles molles, anémie et diminution du taux de protéines sériques totales. DSEO évaluée à 0,01 mg/kg/j.
Chien/beagle	12 F	A : 20 mg/kg une fois toutes les 2 sem. B : 10 mg/kg/j, 1 fois par sem. pendant 2 sem. C : 4 mg/kg/j pendant 5 jours consécutifs pendant 2 sem.	i.v.	Schéma de 6 sem.	--	Vomissements, selles molles, diarrhée et anorexie observés avec tous les schémas posologiques. Des altérations hématologiques ont également été observées, dont une diminution du taux de leucocytes et de plaquettes. 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.

**Pouvoir carcinogène :** Aucune étude de longue durée portant sur le pouvoir carcinogène de l'irinotécan n'a été menée. Toutefois, des doses de 2 mg/kg ou de 25 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse 1 fois par semaine pendant 13 semaines à des rates, après quoi les animaux ont été observés pendant 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 de l'endomètre en fonction de la dose a révélé une tendance nettement linéaire.

**Génotoxicité :**

**Pouvoir mutagène**

Type d'étude	Espèces	Plage de concentrations	Résultats
Épreuve de mutation inverse ( <i>in vitro</i> )	<i>S. typhimurium</i> , <i>E. coli</i>	156 –5000 mcg/plaque, U-101503 : 31- 1000 mcg/plaque	L'irinotécan et le SN-38 ne se sont pas révélés mutagènes dans le test de Ames, avec ou sans activation métabolique, jusqu'aux concentrations maximales.
Test d'aberrations chromosomiques ( <i>in vitro</i> )	Lignée cellulaire D-6 de hamster chinois	1,56 – 200 mcg/mL, U-101503 = 0,0016 – 20 mcg/mL	Avec ou sans activation métabolique, l'irinotécan et le SN-38 ont tous deux entraîné une augmentation significative du nombre d'aberrations chromosomiques.
Test du micronoyau ( <i>in vivo</i> )	Souris	IP, 2,5 – 200 mg/kg	L'irinotécan a entraîné une augmentation dose-dépendante significative du nombre de micronoyaux dans les érythrocytes polychromatiques ainsi qu'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/souche	N <sup>bre</sup> /Sexe	Doses i.v. (mg/kg/j)	Résultats/observations
Fécondité (Segment I)	Rat/Slc:SD	100 M/100 F	0; 0,24; 1,2; 6	Aucun effet significatif sur la fécondité ou la performance de reproduction générale n'a été observé jusqu'à concurrence de 6 mg/kg/j. On en a conclu que la dose sans effet quant à la toxicité générale est de 0,24 mg/kg/j pour les rats mâles et femelles, de 1,2 mg/kg/j pour ce qui est de la fécondité des mâles et des femelles et de 6,0 mg/kg/j en ce qui a trait au développement du fœtus.
Embryotoxicité (Segment II)	Rat/Slc:SD Lapin/JW-NIBS	96 F 64 F	0; 0,24; 1,2; 6 0; 0,06; 0,6; 6,0	Tératogène à 6 mg/kg/j chez la rate et la lapine. Rat : DSEO maternelle : 1,2 mg/kg/j; DESO développement fœtal : 0,24 mg/kg/j. Lapin: DSEO maternelle : 0,6 mg/kg/j; DESO développement fœtal : 0,06 mg/kg/j.

Périnatale, Postnatale (Segment III)	Rat/Slc:SD	100 F	0; 0,24; 1,20; 6,0	Aucune différence notable entre les altérations morphologiques observées chez les fœtus de deuxième génération des groupes témoins et celles des groupes ayant reçu l'irinotécan. DSEO (rates et ratons) : 1,2 mg/kg/j.
--	------------	-------	--------------------	---

**Tolérabilité locale :** La tolérabilité locale de l'irinotécan s'est révélée satisfaisante à la suite de l'administration par voie intramusculaire, par instillation oculaire ou par application sur la peau intacte ou abrasée chez le lapin. L'irritation intramusculaire provoquée par une dose de 20 mg d'irinotécan chez le lapin était moins importante que celle 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 ne s'est révélé 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 AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. CAMPTOSAR<sup>MD</sup> (solution, 20 mg/mL), n° de contrôle de la présentation : 257414, monographie, Pfizer Canada SRI (17 février 2022).

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

### VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

#### IRINOTÉCAN POUR INJECTION

#### Chlorhydrate d'irinotécan pour injection

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **IRINOTÉCAN POUR INJECTION**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **IRINOTÉCAN POUR INJECTION**.

#### Mises en garde et précautions importantes

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

Les effets indésirables graves associés à l'emploi d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION comprennent :

- **Diarrhée** : Une diarrhée grave, 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 intestinaux (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.

#### À quoi IRINOTÉCAN POUR INJECTION sert-il?

IRINOTÉCAN POUR INJECTION est un agent chimiothérapeutique (médicament servant à traiter le cancer) :

- 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
- employé 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 ne s'est pas avéré efficace.

#### Comment IRINOTÉCAN POUR INJECTION agit-il?

Comme la plupart des agents chimiothérapeutiques, IRINOTÉCAN POUR INJECTION agit en détruisant les cellules qui se divisent rapidement, comme les cellules cancéreuses. Dans certains types de cancer, la chimiothérapie peut servir à réduire la taille de la tumeur ou à empêcher celle-ci de grossir.

#### Quels sont les ingrédients d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION?

Ingrédient médicinal : chlorhydrate d'irinotécan trihydraté

Ingrédients non médicinaux : acide lactique, sorbitol et eau pour injection. Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique pour ajuster le pH.

**IRINOTÉCAN POUR INJECTION est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :**

Solution à 20 mg/mL

**Vous ne devez pas recevoir IRINOTÉCAN POUR INJECTION si :**

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

**Avant de prendre IRINOTÉCAN POUR INJECTION, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier 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 IRINOTÉCAN 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 atteint de diabète.

**Autres mises en garde pertinentes**

**Effets secondaires graves :** IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut causer les effets secondaires graves suivants :

- **Diarrhée :** La diarrhée est un effet indésirable souvent lié au traitement que vous allez recevoir. IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut provoquer une diarrhée précoce ou tardive. La diarrhée précoce survient pendant l'administration d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ou au cours des 24 heures qui suivent. La diarrhée tardive survient plus de 24 heures et même plusieurs jours après l'administration d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Même si les deux formes peuvent être graves, la diarrhée tardive peut devenir grave 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 loperamide 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 l'opéramide pour prévenir la diarrhée.

Vous devez prendre le l'opéramide 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 ait disparu depuis au moins 12 heures. Pendant la nuit, vous pouvez prendre 4 mg (2 comprimés) de l'opéramide 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 sportif, boissons gazeuses dégazées) afin d'éviter la déshydratation. Vous ne devez pas prendre du l'opéramide 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 profonde qui pourrait entraîner de graves complications et 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 graves, 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 l'opéramide) :** 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 graves 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 graves au point d'entraîner la déshydratation. Ils peuvent aussi vous empêcher de garder les médicaments que vous prenez par la bouche (comme le l'opéramide 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 :
  - Prenez 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, en particulier 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 (évitez les bonbons acidulés si vous avez des plaies dans la bouche).
  - Prenez 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 graves 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 intestinaux (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 IRINOTÉCAN 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 celle-ci ne s'aggrave. Voici ces signes :
  - Température corporelle excédant 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'infection, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

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 IRINOTÉCAN 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 mettre la vie du patient en danger ou s'avérer 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 soudaine de la vue, 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 altèrent 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. Lorsqu'ils 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 de l'activité physique d'intensité légère.

**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 IRINOTÉCAN 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 IRINOTÉCAN POUR INJECTION, informez-en votre professionnel de la santé sans tarder.

#### **Femmes traitées :**

- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION et pendant les 6 mois suivant l'administration de votre dernière dose. 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 IRINOTÉCAN 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 IRINOTÉCAN POUR INJECTION, à intervalles réguliers pendant ce traitement et 1 mois après l'administration de la dernière dose d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.
- Vous devez employer une méthode de contraception efficace tant que vous recevez IRINOTÉCAN POUR INJECTION et pendant les 6 mois suivant l'administration de votre dernière dose d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.
- IRINOTÉCAN POUR INJECTION pourrait passer dans le lait maternel. N'allaitez pas durant le traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION ni pendant 1 semaine suivant l'administration de la dernière dose. 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 IRINOTÉCAN POUR INJECTION.

### **Hommes traités :**

- Vous ne devez pas concevoir d'enfant pendant votre traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION ni pendant les 3 mois suivant l'administration de votre dernière dose.
- 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 IRINOTÉCAN POUR INJECTION et pendant les 3 mois suivant l'administration de votre dernière dose.
- Votre partenaire doit elle aussi employer une méthode de contraception efficace tout au long de votre traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION et pendant les 3 mois suivant l'administration de votre dernière dose. Si votre partenaire tombe enceinte pendant votre traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION, communiquez sans tarder avec votre professionnel de la santé.
- Ne donnez pas de sperme pendant le traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION ni pendant les 3 mois suivant l'administration de votre dernière dose.

**Analyses sanguines et surveillance :** Avant de recevoir IRINOTÉCAN 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 IRINOTÉCAN 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 IRINOTÉCAN 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 d'IRINOTÉCAN 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 IRINOTÉCAN POUR INJECTION avant de conduire une voiture ou d'utiliser une machine.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.**

### **Les produits qui suivent pourraient interagir avec IRINOTÉCAN POUR INJECTION :**

- les antibiotiques, des médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes (p. ex., ciprofloxacine, norfloxacine, clarithromycine, érythromycine, azithromycine, rifampine);
- les médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex., kétoconazole, fluconazole, itraconazole);
- les médicaments pour le cœur appelés « bloqueurs des canaux calciques » (p. ex., vérapamil, diltiazem, nifédipine);
- les médicaments utilisés pour prévenir les convulsions (p. ex., phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine);
- le sulfate d'atazanavir, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH);
- la cimétidine, un médicament utilisé pour le traitement des ulcères;
- la dexaméthasone, un médicament utilisé pour traiter certains types d'enflures ou d'allergies;
- le millepertuis, une plante médicinale utilisée pour traiter la dépression;

- le jus de pamplemousse. Pendant votre traitement par IRINOTÉCAN 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.

## Utilisation d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION

### 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 d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION toutes les semaines pendant 4 semaines (les jours 1, 8, 15 et 22 du cycle), qui seront suivies d'une période de repos de 2 semaines. Vous pourriez aussi recevoir IRINOTÉCAN POUR INJECTION 1 fois toutes les 2 semaines (les jours 1, 15 et 29 du cycle), qui seront suivies d'une période de repos de 1 semaine. Il est également possible que vous receviez IRINOTÉCAN 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.

### Comment IRINOTÉCAN POUR INJECTION s'administre-t-il?

On vous administrera IRINOTÉCAN 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 IRINOTÉCAN POUR INJECTION, le médecin ou l'infirmière introduira une aiguille fine ou un tube en plastique très mince (dispositif de perfusion) dans l'une de vos veines afin de vous administrer une solution contenue dans une poche 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 IRINOTÉCAN 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 IRINOTÉCAN POUR INJECTION, les uns après les autres.

### Surdosage :

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

### Effets secondaires possibles d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, 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, larmoiements, 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 le médecin. 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 / Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
<b>FRÉQUENT</b>			
<b>Diarrhée, nausées et vomissements :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• diarrhée pour la première fois pendant le traitement;</li> <li>• diarrhée accompagnée de nausées et/ou de vomissements;</li> <li>• diarrhée qui dure plus de 24 heures</li> <li>• diarrhée accompagnée de fièvre;</li> <li>• vomissements pendant plus de 12 heures.</li> </ul>		✓	
<b>Déshydratation :</b> vertiges, étourdissements ou évanouissements; sécheresse, rougeur ou pâleur de la peau; irritabilité ou confusion, besoin d'uriner moins fréquent		✓	
<b>Infections :</b> 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 lorsque vous urinez		✓	
<b>PEU FRÉQUENT</b>			
<b>Problèmes intestinaux (inflammation, occlusion) :</b> selles noires ou sanguinolentes, douleurs		✓	

abdominales, incapacité d'évacuer les gaz ou les selles			
<b>Faible taux de plaquettes dans le sang</b> : ecchymoses (bleus), petites hémorragies dans la peau, saignements persistants en cas de coupure ou présence de sang dans les selles		✓	
<b>Crise cardiaque</b> : douleurs thoraciques, essoufflement et sensation de pesanteur/lourdeur dans la poitrine		✓	
<b>Accident vasculaire cérébral (AVC)</b> : Perte soudaine de la vue, difficulté à parler, paralysie soudaine ou perte de sensibilité d'un seul côté du corps		✓	
<b>Formation d'un caillot sanguin</b> : enflure, chaleur et rougeur dans une veine d'une jambe, d'un bras ou du cou		✓	
<b>RARE</b>			
Aggravation graduelle de l'essoufflement		✓	
<b>TRÈS RARE</b>			
<b>Réaction allergique</b> : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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

IRINOTÉCAN POUR INJECTION sera conservé par votre professionnel de la santé.

### Pour de plus amples renseignements au sujet d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en visitant le site Web de Santé

Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant ([www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com).

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 28 mars 2023