

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### **Pr IRINOTÉCAN POUR INJECTION**

Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection

20 mg/mL

USP

Antinéoplasique

ATC : L01XX19

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

Date de révision :  
Le 4 novembre 2020

**N° de contrôle de la présentation : 240028**

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	24
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	27
SURDOSAGE.....	35
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	36
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	40
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANUTENTION.....	40
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	41
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>42</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	42
ESSAIS CLINIQUES .....	43
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	53
TOXICOLOGIE .....	55
RÉFÉRENCES .....	60
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>63</b>

## Pr **IRINOTÉCAN POUR INJECTION**

Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection

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

#### **RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

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

#### **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté) est indiqué en association avec d'autres agents pour le traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum.

L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION est également indiqué 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.

**L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté) 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.**

**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. Des recommandations posologiques spécifiques peuvent s'appliquer à cette population, selon le schéma posologique utilisé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** — Généralités, Personnes âgées, **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, ESSAIS CLINIQUES**).

**Enfants :** L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n'ont pas été établies chez les enfants (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

## CONTRE-INDICATIONS

L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté) 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, reportez-vous à la section **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la présente monographie.

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

Chez les patients recevant du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ne doit pas être administré à des patients présentant une intolérance héréditaire au fructose, car ce produit contient du sorbitol.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS importantes

- L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté) ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin connaissant bien l'emploi des agents de chimiothérapie anticancéreuse.
- Diarrhée précoce ou tardive grave menant à une déshydratation et à un déséquilibre électrolytique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES**).
- Typhlite, colite ulcéreuse et ischémique, iléus et perforation de l'intestin (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES**, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit).
- Dépression médullaire grave entraînant une neutropénie de grade 3-4 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **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 trihydraté (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **Généralités**

### **Patients exposés à un risque particulier**

Les médecins doivent surveiller avec une extrême vigilance les effets de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION chez les patients dont l'état fonctionnel est très altéré. L'irinotécan 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 trihydraté /5-FU/LV au 5-FU/LV, on a observé des fréquences plus élevées d'hospitalisation, de neutropénie fébrile, d'accidents thromboemboliques, d'abandon du traitement dès le premier cycle et de mort prématurée chez les patients traités dont l'indice fonctionnel initial était de 2 que chez ceux dont l'indice fonctionnel initial était de 0 ou 1. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie pelvienne/abdominale de même que chez les personnes âgées, car leur tolérance aux effets toxiques du médicament pourrait être réduite. L'utilisation du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n'a pas été établie chez les patients présentant une atteinte hépatique grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Fonction hépatique). Il existe des interactions médicamenteuses connues et soupçonnées (voir **CONTRE-INDICATIONS**, Interactions médicamenteuses ci-dessous et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

## **Interactions médicamenteuses**

### **Inhibiteurs du CYP3A4**

- L'administration concomitante d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et d'antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole) est contre-indiquée (voir **CONTRE-INDICATIONS**).
- L'administration concomitante du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **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 du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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 **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 avec du sulfate d'atanazir, un inhibiteur de l'UGT1A1, risque d'augmenter l'exposition systémique au SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan 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**

L'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 affectée.

### **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) que *in vivo* (test du micronoyau chez la souris) (voir TOXICOLOGIE). Cet agent peut donc induire des altérations chromosomiques dans les spermatozoïdes humains, aussi les hommes traités par le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté doivent-ils voir avec leur médecin quelles méthodes de contraception efficaces s'offrent à eux.

### **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 trihydraté. La cause précise de ces manifestations n'a pas été établie. Voir également **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 trihydraté. 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 **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**.

### **Système endocrinien et métabolisme**

Des cas d'hyperglycémie ont été signalés chez des patients ayant reçu de l'irinotécan. 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 trihydraté (voir également **Interactions médicament-médicament** — Dexaméthasone).

### **Appareil digestif**

#### **Diarrhée**

Le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté peut provoquer une diarrhée précoce (survenant pendant ou peu après la perfusion de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté) ou tardive (survenant généralement plus de 24 heures après l'administration du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté) 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 **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 **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 **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 **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**) et ne doit pas être traité par l'irinotécan tant que cette occlusion n'est pas résolue.

### **Nausées et vomissements**

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

### **Hématologie**

Le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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 l'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 **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 trihydraté. Les complications neutropéniques doivent être traitées rapidement au moyen d'une antibiothérapie (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). L'administration systématique d'un facteur de croissance hématopoïétique n'est pas nécessaire; toutefois, le médecin doit considérer l'utilisation de tels facteurs en présence de neutropénie notable sur le plan clinique ( $\geq$  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 trihydraté administré seul à la dose de  $350 \text{ mg/m}^2$ . 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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE** – Pharmacocinétique).

Le risque de neutropénie de grade 4 a été plus faible chez les patients porteurs de l'allèle UGT1A1\*28 traités par une association thérapeutique comprenant des doses de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté se situant entre 100 et 180 mg/m<sup>2</sup> et du 5-FU/LV que celui noté lors d'études menées sur l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté seul à des doses de 300 à 350 mg/m<sup>2</sup> (voir **EFFETS INDÉSIRABLES** – Hématologie).

Il faut envisager l'administration d'une dose initiale réduite chez les patients que l'on sait homozygotes pour l'allèle UGT1A1\*28, 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. Comme pour n'importe quel autre patient, la posologie doit être modifiée au besoin, selon la tolérance du sujet envers le traitement (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

Une augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine sériques a été signalée dans les essais cliniques ainsi que dans les comptes rendus de pharmacovigilance (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

L'utilisation du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en présence d'insuffisance hépatique notable n'est pas établie. L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION n'a pas été administré si la bilirubinémie était supérieure à 35 mcmmol/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 **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 mcmmol/L) que chez ceux dont la bilirubinémie était inférieure à 17 mcmmol/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 trihydraté. On n'a observé aucun lien entre l'élévation de la bilirubinémie initiale et l'augmentation du risque de diarrhée tardive au cours des études comportant une administration hebdomadaire (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Système immunitaire**

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves (voir **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.

## **Système 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.

### **Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des 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.

## **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 trihydraté. 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 trihydraté n'a pas été évaluée.

## **Appareil respiratoire**

Les cas de pneumopathie interstitielle se manifestant par des infiltrats pulmonaires sont rares au cours d'un traitement par l'irinotécan (voir **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.

## **Populations et cas particuliers**

### **Grossesse**

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

### **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 (voir **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**, Pharmacocinétique).

### **Enfants**

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

### **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 **ESSAIS CLINIQUES** et **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 **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION**).

### **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 **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

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

Les nausées, les vomissements et la diarrhée sont des effets indésirables fréquents après le traitement par le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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 trihydraté. Pendant les études qui portaient sur le schéma posologique hebdomadaire, cet intervalle était de 11 jours après l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. La diarrhée tardive, tous grades confondus, est survenue chez environ 80 % des patients. Chez les patients qui recevaient la dose hebdomadaire de 125 mg/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 trihydraté comprenaient la neutropénie, la leucopénie (notamment la lymphocytopénie) et l'anémie. La thrombocytopénie 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, Emploi de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie ou en association, Schémas posologiques). 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 trihydraté 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 **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 trihydraté (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 trihydraté (200 mg/m<sup>2</sup>) (schéma IROX).

## Incidence de neutropénie de grade 4 en fonction du traitement chez des sujets de génotype UGT1A1 \*28.

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

### **Troubles respiratoires**

Les effets respiratoires graves sont rares. Des effets précoces, comme la dyspnée, ont été signalés (voir **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 le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Ces effets ont généralement été observés pendant les études menées au Japon, et il a été difficile d'évaluer dans quelle mesure le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté y a contribué, car les patients étaient également porteurs de tumeurs pulmonaires et certains avaient une pneumopathie non cancéreuse préexistante.

### **Troubles 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 du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Il se peut que dans certains cas les étourdissements constituent un symptôme d'hypotension orthostatique chez les patients en état de déshydratation (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Troubles cardiovasculaires**

Une vasodilatation (bouffées vasomotrices) peut se produire pendant l'administration du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Des cas de bradycardie peuvent également se manifester; ces cas n'ont nécessité aucune intervention au cours des études cliniques. Ces effets indésirables ont été attribués au syndrome cholinergique qu'on observe parfois pendant ou peu après la perfusion de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Considérés dans leur ensemble, tous les accidents thromboemboliques ont été observés couramment chez les patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (voir **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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

#### **Traitement par l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté / 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 trihydraté / 5-FU/LV, du 5-FU/LV ou du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en monothérapie. Lors des 2 études de phase III, 370 patients ont reçu l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté / 5-FU/LV, 362 ont reçu le 5-FU/LV, et 223 ont reçu le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en

monothérapie (voir tableau V à la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** pour connaître les schémas posologiques des traitements d'association recommandés).

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

Durant l'étude 1, les données relatives à l'hospitalisation comprenaient l'hospitalisation en raison d'effets indésirables reliés à la chimiothérapie ainsi qu'en raison de complications dues au cancer ou à des maladies intercurrentes. Des 225 patients ayant reçu l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté / 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 trihydraté 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 trihydraté / 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 trihydraté / 5-FU/LV (0,7 %, septicémie neutropénique). On a fait état de la mort, toutes causes confondues et dans les 60 jours suivant le premier traitement prévu, de 3 (2,1 %) patients qui avaient reçu l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté / 5-FU/LV et de 2 (1,4 %) patients traités 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 trihydraté / 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 trihydraté / 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 trihydraté étaient la diarrhée, les nausées, les vomissements, la neutropénie et l'alopecie. Dans le cas des patients traités par le 5-FU/LV, il s'agissait de la diarrhée, de la neutropénie, de la neutropénie fébrile et de la mucosité. 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 mucosité étaient moins fréquents chez les patients qui recevaient l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté / 5-FU/LV 1 fois par semaine que chez ceux qui recevaient le 5-FU/LV 1 fois par mois.

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

**Tableau I – 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 trihydraté + 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 trihydraté, 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
Diarrhée 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
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
Mucosité	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	—	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</b>						

Effet indésirable	Étude 1					
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté + 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 trihydraté, 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>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
Accidents thromboemboliques <sup>c</sup>	9,3	—	11,4	—	5,4	—

<sup>a</sup> La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du *National Cancer Institute* — NCI CTC (version 1.0).

<sup>b</sup> Perte totale des cheveux = grade 2.

<sup>c</sup> 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 II – 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 trihydraté + 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
Douleur abdominale	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

Effet indésirable	Étude 2			
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté + 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>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
Fièvre neutropénique	—	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	—

<sup>a</sup>. La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du *National Cancer Institute* — NCI CTC (version 1.0).

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

<sup>c</sup>. Perte totale des cheveux = grade 2.

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

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

## **Emploi de l'irinotécan en monothérapie**

### **Schéma d'administration hebdomadaire**

Durant 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 trihydraté.

Dix-sept patients sont morts au cours des 30 jours suivant l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Dans 5 cas (1,6 %; 5/304), la mort pouvait être liée au médicament. Ces 5 patients ont présenté un cortège de complications médicales dont certaines sont connues comme étant des effets du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Un de ces patients est mort d'une septicémie neutropénique sans fièvre. Une neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre

de grade 2 ou plus, selon la classification du NCI) a affecté 9 (3,0 %) 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 trihydraté 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 trihydraté. 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 trihydraté 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 III présente les effets indésirables survenus chez les 304 patients ayant participé aux 3 études.

**Tableau III – 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>**

Effets indésirables (regroupés selon leur nature)	% de patients ayant signalé l'effet	
	Grade 1 à 4 du NCI	Grades 3 et 4 du NCI
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>		
Diarrhée (tardive)*	87,8	30,6
7 à 9 selles/jour (grade 3)	—	(16,4)
≥ 10 selles/jour (grade 4)	—	(14,1)
Nausées	86,2	16,8
Vomissements	66,8	12,5
Anorexie	54,9	5,9
Diarrhée (précoce) <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
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

Effets indésirables (regroupés selon leur nature)	% de patients ayant signalé l'effet	
	Grade 1 à 4 du NCI	Grades 3 et 4 du NCI
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

<sup>a</sup>. La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du *National Cancer Institute* — NCI CTC (version 1.0).

<sup>\*</sup> Survenant > 24 heures après l'administration du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.

<sup>†</sup> Survenant ≤ 24 heures après l'administration du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.

<sup>‡</sup> Infections des voies respiratoires supérieures principalement.

<sup>§</sup> 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 trihydraté, 129, le 5-FU et les 90 autres ont reçu les meilleurs soins de soutien qui soient.

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

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 trihydraté, 63 % (57/90) de ceux qui recevaient les meilleurs soins de soutien, et 39 % (50/129) des sujets qui recevaient un traitement à base de 5-FU. Les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 8 % (25/316) des patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et 7 % (9/129) de ceux recevant un traitement à base de 5-FU.

Le tableau IV 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.

**Tableau IV — Pourcentage des patients ayant eu des effets indésirables de grade 3 ou 4 pendant les études comparatives portant sur l'administration de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté toutes les 3 semaines<sup>a</sup>**

Effet indésirable	Étude V301		Étude V302	
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n = 189	MSS* n = 90	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n = 127	5-FU† n = 129
Pourcentage total 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 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 ‡	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 §				3,1
<b>Troubles respiratoires¶</b>	10,1	7,8	4,7	7
<b>Troubles neurologiques**</b>	12,2	13,3	8,7	3,9
<b>Troubles cardiovasculaires**†</b>	8,5	3,1	3,9	1,6
<b>Autres**‡</b>	31,7	27,8	11,8	14

<sup>a</sup> 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.

## **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit**

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

De rares cas de colite, y compris de typhlite, de colite ulcéreuse et de colite ischémique, ont été observés. Les complications possibles sont une occlusion intestinale ou des manifestations décrites comme un mégacôlon toxique, des ulcères, des saignements, une obstruction et une infection. De rares cas de perforation de l'intestin ont été 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 **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 **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 rares. Les cas de pneumopathie interstitielle se manifestant par des infiltrats pulmonaires sont peu fréquents pendant un traitement par le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. Des effets précoces tels qu'une dyspnée ont été rapportés (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Des troubles de la parole ont été signalés chez des patients traités par le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (voir **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 trihydraté, surtout lorsqu'il était associé à d'autres agents chimiothérapeutiques et/ou immunosuppresseurs.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

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 **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, Pharmacocinétique). Des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament et médicament-herbe médicinale sont connues (voir le tableau ci-après). 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 trihydraté, 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 trihydraté 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 de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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 trihydraté 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 de l'irinotécan 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.

## **Interactions médicament-médicament**

### **Interactions pharmacocinétiques**

	Réf <sup>a</sup>	Effet	Commentaire clinique
<b>Inhibiteurs du CYP3A4</b>			<b>Risque de toxicité accrue</b>
Antifongiques azolés Kétoconazole	EC	↑ d'environ 110 % du SN-38 ↓ d'environ 90 % de l'APC	Voir <b>CONTRE-INDICATIONS</b>
Fluconazole, itraconazole	T		
Cimétidine	T		
Antibiotiques de la classe des fluoroquinolones ciprofloxacine, norfloxacine	T		
Antibiotiques de la classe des macrolides azithromycine, clarithromycine, érythromycine	T		Voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b>
Bloqueurs des canaux calciques Diltiazem, vérapamil, nifédipine	T		
Jus de pamplemousse	T		
<b>Sulfate d'atazanavir</b>	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 Carbamazépine Phénobarbital, phénytoïne	EC, C	↓ d'environ 60 % de l'irinotécan,	
Millepertuis	C	↓ d'environ 75 % du SN-38	Voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> et Interactions médicament-herbe médicinale
Glucocorticostéroïdes Dexaméthasone	T	↓ d'environ 40 % du SN-38	
Rifampine	T		

<sup>a</sup>. Niveau de preuve; C = description de cas, EC = essai clinique, T = théorique.

La dose initiale appropriée pour les patients prenant des médicaments ayant un effet, connu ou probable, sur la cinétique du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n'a pas été définie formellement. L'administration concomitante d'antifongiques azolés et de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté est contre-indiquée, aussi les patients doivent-ils cesser de prendre du kétoconazole au moins 1 semaine avant le début de leur traitement par le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (voir **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 le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

### **Interactions pharmacodynamiques**

**Antinéoplasiques** : On peut s'attendre que les effets indésirables de l'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 l'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'a entraîné le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. 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 trihydraté. Il est possible que la probabilité de cet effet ait été accrue par l'administration de dexaméthasone en prophylaxie des vomissements. Cependant, les comptes rendus ne font état d'aucune infection opportuniste grave, et aucune complication n'a été imputée précisément à la lymphocytopénie.

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

**Prochlorpérazine** : La fréquence d'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 trihydraté 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 le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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-dernière</sub> 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.

### **Interactions médicament-herbe médicinale**

#### Millepertuis

Chez les patients prenant du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et du millepertuis en concomitance, l'exposition au métabolite actif SN-38 est réduite d'environ 40 %. La prise de millepertuis doit être interrompue au moins 1 semaine avant le premier cycle du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

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

On n'a pas établi si le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté interagit avec les épreuves de laboratoire.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Recommandations communes pour les schémas d'administration de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection) en association et en monothérapie**

- Emploi non recommandé chez les patients présentant les caractéristiques suivantes (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) :
  - taux de bilirubine sérique > 35 µmol/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 **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 **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 les tableaux V et VI pour l'emploi de l'IRINÉTOCAN POUR INJECTION en association et dans les tableaux VII et VIII 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 de l'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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Appareil digestif).

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

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

Lorsque l'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 qui sont homozygotes pour l'allèle UGT1A1\*28, 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 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Hématologie).

#### **Emploi de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en association — Schémas posologiques**

L'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 l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, l'administration du 5-FU ayant lieu immédiatement après celle de la LV. Le tableau V donne les schémas posologiques recommandés.

**Tableau V — Emploi du chlorhydrate d'irinotécan en association — Schémas et modifications posologiques<sup>a</sup>**

<b>Schéma 1</b> Cycle de 6 semaines	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté	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
	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.		

		Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m <sup>2</sup> )		
		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

<sup>a</sup>. 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.

<sup>b</sup>. La perfusion suit l'administration du bolus.

## Emploi de l'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 V (Emploi de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en association — Schémas et modifications posologiques), il convient d'adapter les doses subséquentes conformément aux propositions du tableau VI (Modifications posologiques recommandées pour le traitement d'association).

**Tableau VI — 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 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 CTC <sup>a</sup> (valeur)	Pendant un cycle de traitement	Au début des cycles de traitement subséquents <sup>b</sup>
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> ) 2 (1000 à 1499/mm <sup>3</sup> ) 3 (500 à 999/mm <sup>3</sup> ) 4 (< 500/mm <sup>3</sup> )	Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose Sauter une dose jusqu'au retour à un grade $\leq 2$ , puis ↓ 1 niveau de dose Sauter une dose jusqu'au retour à un grade $\leq 2$ , puis ↓ 2 niveaux de dose	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose ↓ 2 niveaux de dose
Neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade $\geq 2$ )	Sauter une dose jusqu'à résolution, puis ↓ 2 niveaux de dose	↓ 2 niveaux de dose
Autres effets toxiques hématologiques	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	Reporter jusqu'au retour à l'état initial, puis	Maintenir le niveau de dose

Tt <sup>c</sup> 2 (4 à 6 selles/jour > avant Tt <sup>c</sup> ) 3 (7 à 9 selles/jour > avant Tt <sup>c</sup> ) 4 (≥10 selles/jour > avant Tt <sup>c</sup> )	administrer la même dose. Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 2 niveaux de dose	Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose ↓ 2 niveaux de dose
Autres effets toxiques non hématologiques <sup>d</sup>		
1 2 3 4	Maintenir niveau de dose Sauter une dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 1. Sauter une dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 2. Sauter une dose, puis ↓ 2 niveaux de dose après retour à un grade ≤ 2.  <i>En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU; ne pas modifier celle d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.</i>	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose ↓ 1 niveau de dose ↓ 2 niveaux de dose  <i>En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU; ne pas modifier celle d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.</i>

<sup>a</sup> Critères de toxicité commun du *National Cancer Institute*.

<sup>b</sup> Par rapport à la dose initiale utilisée lors du cycle de traitement précédent.

<sup>c</sup> Nombre de selles de plus qu'avant le traitement.

<sup>d</sup> Sauf l'alopecie, l'anorexie et l'asthenie.

## Emploi de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie — Schémas posologiques

L'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 VII illustre les schémas posologiques relatifs à l'emploi de cet agent en monothérapie.

**Tableau VII — Emploi de l'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 <sup>c</sup>		
	<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

<sup>a</sup> 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.

<sup>b</sup> 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 de l'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 VII (Emploi de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie — Schémas et modifications posologiques), les doses subséquentes devraient être adaptées conformément aux propositions du tableau VIII (Modifications posologiques recommandées pour l'administration de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie). 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 **ESSAIS CLINIQUES**), la dose initiale recommandée est de 300 mg/m<sup>2</sup>.



**Tableau VIII — Modifications posologiques recommandées pour l'administration de l'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>Hebdomadaire</i>	<i>Une fois toutes les 3 semaines</i>
Absence d'effet toxique	Maintenir le niveau de dose	$\uparrow 25 \text{ mg/m}^2$ jusqu'à concurrence de $150 \text{ mg/m}^2$	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> ) 4 (< 500/mm <sup>3</sup> )	Maintenir le niveau de dose $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Sauter une dose, puis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ après retour à un grade $\leq 2$ Sauter une dose, puis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ après retour à un grade $\leq 2$	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
<b>Fièvre neutropénique</b> (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade $\geq 2$ )	Sauter une dose, puis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ après résolution	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	$\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
<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> ) 2 (4 à 6 selles/jour > avant Tt <sup>c</sup> ) 3 (7 à 9 selles/jour > avant Tt <sup>c</sup> ) 4 ( $\geq 10$ selles/jour > avant Tt <sup>c</sup> )	Maintenir le niveau de dose $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ Sauter une dose, puis $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ après retour à un grade $\leq 2$ Sauter une dose, puis $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ après retour à un grade $\leq 2$	Maintenir le niveau de dose Maintenir si l'effet toxique est de grade 2 $\downarrow 25 \text{ mg/m}^2$ si l'effet toxique est de grade 3 $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$	Maintenir le niveau de dose Maintenir le niveau de dose $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$ $\downarrow 50 \text{ mg/m}^2$
<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>
<p><sup>a</sup> Critères de toxicité commun du <i>National Cancer Institute</i>.</p> <p><sup>b</sup> Toutes les modifications posologiques devraient reposer sur l'effet toxique précédent le plus grave.</p> <p><sup>c</sup> Nombre de selles de plus qu'avant le traitement.</p> <p><sup>d</sup> Sauf l'alopecie, l'anorexie et l'asthenie.</p>			

## Administration

### **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 l'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 de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et de solutions préparées à partir de cet agent peut provoquer la précipitation du produit et doit donc être évitée.**

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.

### **SURDOSAGE**

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

Des doses uniques allant jusqu'à 750 mg/m<sup>2</sup> de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté ont été administrées lors de certains essais, et des cas de surdosage ont été signalés à des doses pouvant atteindre presque le double de la dose thérapeutique recommandée, ce qui peut être mortel. Les effets indésirables les plus importants ont été une neutropénie grave et une diarrhée grave. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage 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.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (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 trihydraté 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).

### Pharmacocinétique

Après une perfusion intraveineuse de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté chez l'être humain, le taux plasmatique de l'irinotécan décroît de façon multiexponentielle. Le tableau IX présente un sommaire des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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>).

	125 mg/m <sup>2</sup> (n = 64)		340 mg/m <sup>2</sup> (n = 6)	
	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>1/2</sub> (h)	5,8* ± 0,7	10,4* ± 3,1	11,7 <sup>†</sup> ± 1,0	21,0 <sup>†</sup> ± 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>1/2</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.

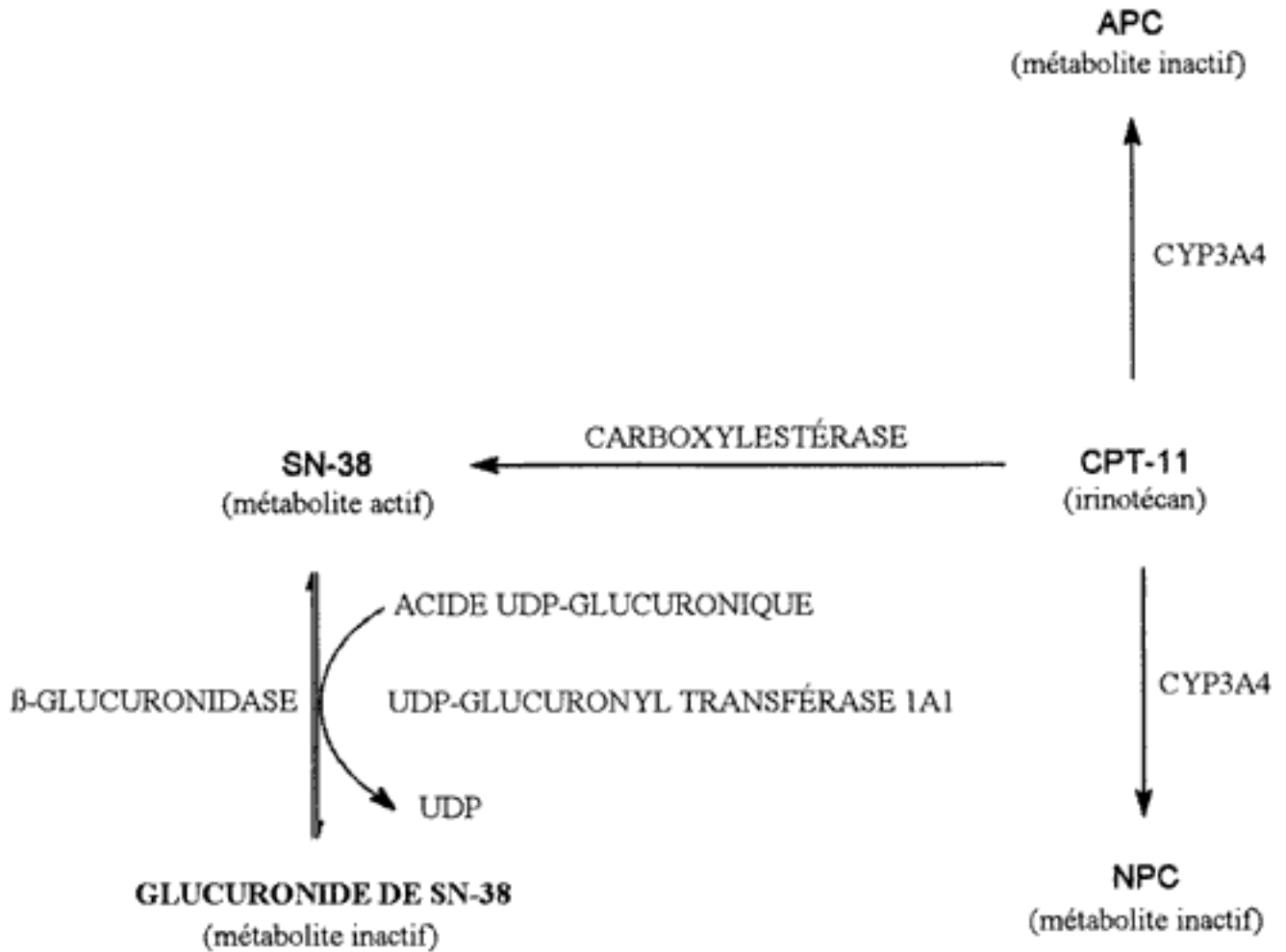
Dans l'intervalle posologique recommandé allant de 50 à 350 mg/m<sup>2</sup>, l'ASC de l'irinotécan augmente de façon linéaire avec la dose. L'ASC du SN-38 augmente moins que proportionnellement avec la dose. Le pourcentage de liaison de l'irinotécan aux protéines plasmatiques est modéré (de 30 % à 68 %). 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** – Hématologie et **EFFETS INDÉSIRABLES** – Hématologie). 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]carbonyloxyamptothécine) et la NPC (7-éthyl-10-(4-amino-1-pipéridino)carbonyloxyamptothécine), un métabolite moins important (voir la figure 1).

Figure 1 — Métabolisme



Dans une étude pharmacocinétique au cours de laquelle de l'irinotécan a été administré à la dose initiale de  $125 \text{ mg/m}^2$ , 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' $ASC_{0-24}$  de l'irinotécan, corrigée en fonction de la dose, accusait une hausse de 14,8 % chez les sujets de 65 ans ou plus, la  $C_{\text{max}}$ , une hausse de 11,3 % et la clairance, une baisse de 17,5 %. De plus, l' $ASC_{0-24}$  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  $125 \text{ mg/m}^2$ . Par rapport à celles observées chez les patients de moins de 65 ans, la  $C_{\text{max}}$  et l' $ASC_{0-24}$  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 glucuronoconjugué, 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. Quoiqu'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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Populations particulières et états pathologiques**

#### **Insuffisance rénale**

L'influence de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de l'irinotécan n'a pas été formellement 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 **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

#### **Sexe**

On n'a pas noté d'influence cliniquement importante liée au sexe sur la pharmacocinétique de l'irinotécan; l'influence de l'appartenance ethnique n'a pas été étudiée.

#### **Interactions médicamenteuses**

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 l'irinotécan, du 5-FU et de la leucovorine (LV) à 26 patients porteurs de tumeurs solides indiquent que l'élimination de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38 n'est pas modifiée de façon substantielle lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses *in vivo* ou *in vitro* n'a été effectuée pour évaluer l'influence de l'irinotécan sur l'élimination du 5-FU et de la LV.

L'irinotécan est un substrat de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P<sub>450</sub> (CYP3A4). Il est oxydé par cette enzyme pour former deux métabolites relativement inactifs : l'APC et la NPC, un métabolite moins important. Son administration concomitante avec des inhibiteurs du CYP3A4 (tels que la cimétidine, les antibiotiques de la classe des macrolides [azithromycine, clarithromycine, érythromycine], les antifongiques azolés [fluconazole, kétoconazole, itraconazole], le jus de pamplemousse et les bloqueurs des canaux calciques qui inhibent le CYP3A4 [vérapamil, diltiazem, nifédipine]) pourrait entraîner une augmentation sensible de la formation du SN-38 et des effets toxiques. Une telle interaction a été observée chez des cancéreux recevant en concomitance de l'irinotécan et du kétoconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A4. Chez ces patients, l'exposition relative à l'APC (métabolite produit par l'action du

CYP3A4) a été réduite de 87 %, tandis que l'exposition relative au métabolite actif SN-38 a augmenté de 100 %.

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

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

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

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.

## **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 de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. La préparation de l'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 l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION doivent être isolés, placés dans un contenant hermétique, puis incinérés de façon appropriée.



## **FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection) est offert sous forme de solution aqueuse, transparente, jaune pâle et stérile. Il 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.

Les bouchons de caoutchouc apposés sur les fioles ne renferment pas de latex.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

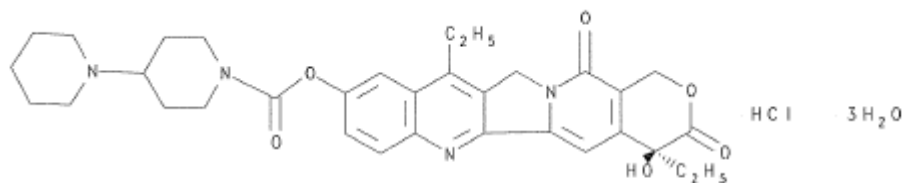
#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté

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

Formule moléculaire :  $C_{33}H_{38}N_4O_6 \cdot HCl \cdot 3H_2O$

Formule structurale :



CPT-11

Masse moléculaire : 677,2

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.

## ESSAIS CLINIQUES

L'utilisation du chlorhydrate trihydraté d'irinotécan associé au 5-FU et à la LV ou employé seul a fait l'objet de plusieurs études cliniques (*voir POSOLOGIE ET MODE D'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 trihydraté 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 trihydraté / 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 trihydraté + 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 de l'irinotécan 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 trihydraté. 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. Dans l'étude 2, 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  $500/\text{mm}^3$ , même en l'absence de fièvre ou de diarrhée. 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.

Dans les deux études, l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté / 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 seul. 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 trihydraté. Durant l'étude 1, 56 % des patients qui avaient reçu l'association 5-FU/LV ont aussi reçu du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en deuxième intention. Dans l'étude 2, cette proportion s'élevait à 34 %. Le tableau X présente les caractéristiques des patients et les principaux résultats relatifs à l'efficacité.

**Tableau X — Schémas posologiques des traitements d'association : résultats des études**

	Étude 1			Étude 2	
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté + bolus de 5-FU/LV 1 fps x 4 q 6 sem.	Bolus de 5-FU/LV 1 fpj x 5 q 4 sem.	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 1 fps x 4 q 6 sem.	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté + perfusion de 5-FU/LV	Perfusion de 5-FU/LV
Nombre de patients	231	226	226	198	187
<b>Données démographiques et administration du traitement</b>					
Femmes/Hommes (%)	34/65	45/54	35/64	33/67	47/53
Âge médian en années (extrêmes)	62 (25 – 85)	61 (19 – 85)	61 (30 – 87)	62 (27 – 75)	59 (24 – 75)
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 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) <sup>c</sup>			(p < 0,005) <sup>c</sup>	
Intervalle médian sans progression de la tumeur <sup>d</sup> (mois)	7	4,3	4,2	6,7	4,4
	(p = 0,004) <sup>d</sup>			(p < 0,001) <sup>d</sup>	
Temps de survie médian (mois)	14,8	12,6	12	17,4	14,1
	(p < 0,05) <sup>d</sup>			(p < 0,05) <sup>d</sup>	

<sup>a</sup> Étude 1 : N = 225 (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté / 5-FU/LV), N = 219 (5-FU/LV), N = 223 (irinotécan).

Étude 2 : N = 199 (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté / 5-FU/LV), N = 186 (5-FU/LV).

<sup>b</sup> Confirmée ≥ 4 à 6 semaines après le premier signe de réponse objective.

<sup>c</sup> Test du  $\chi^2$ .

<sup>d</sup> Test de Mantel-Haenszel.

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 trihydraté 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 trihydraté / 5-FU/LV et 5-FU/LV.

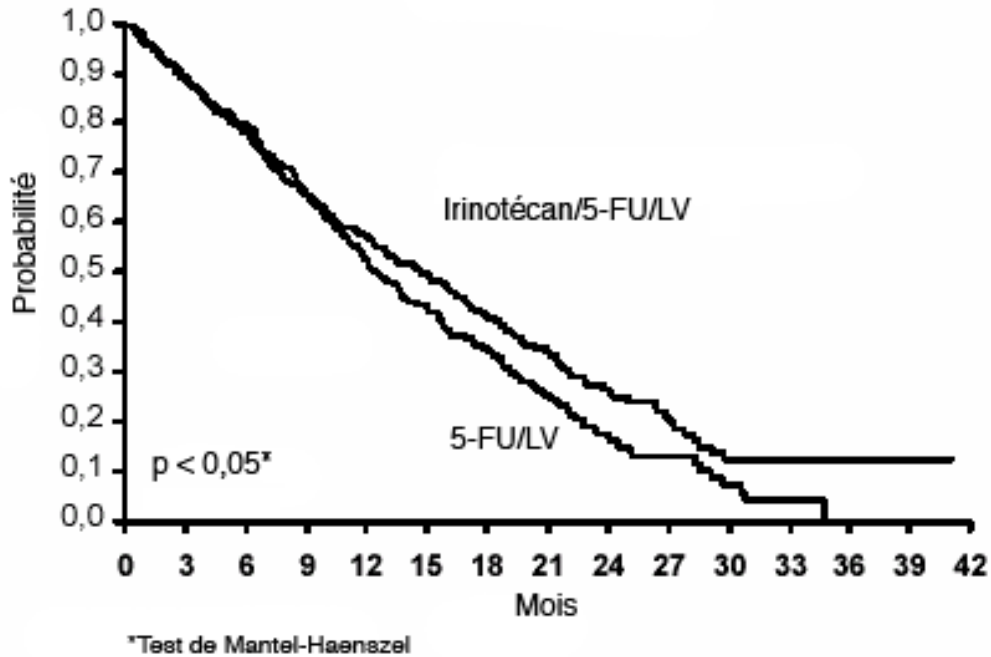
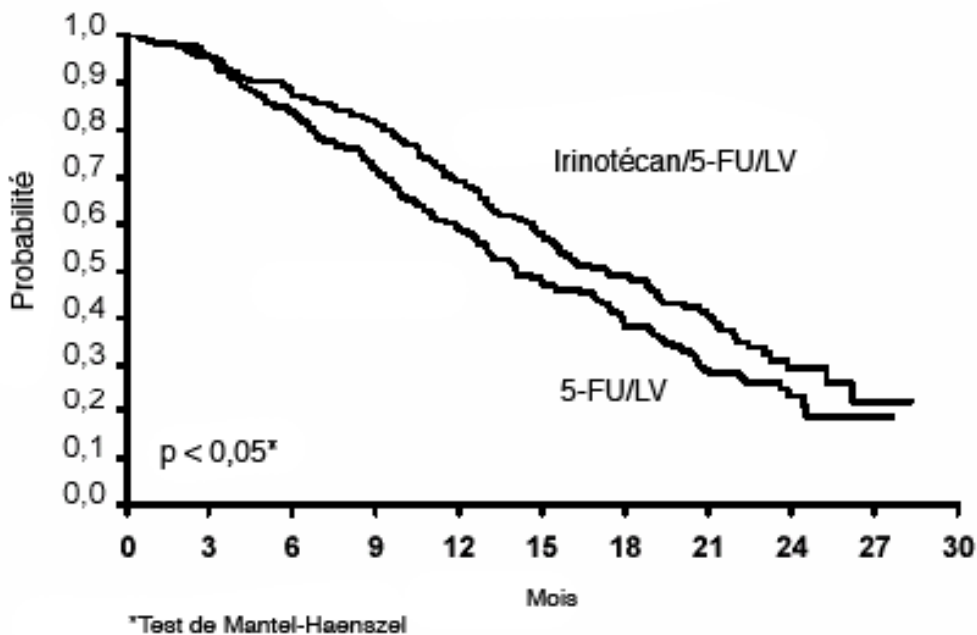
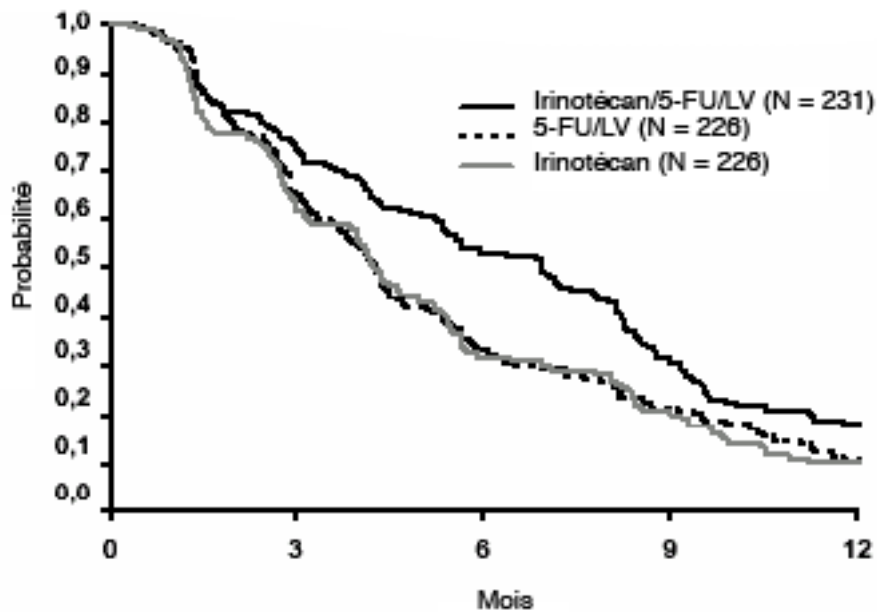


Figure 1. Étude 1 : Courbes de survie. Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté / 5-FU/LV en première intention contre 5-FU/LV



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

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



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

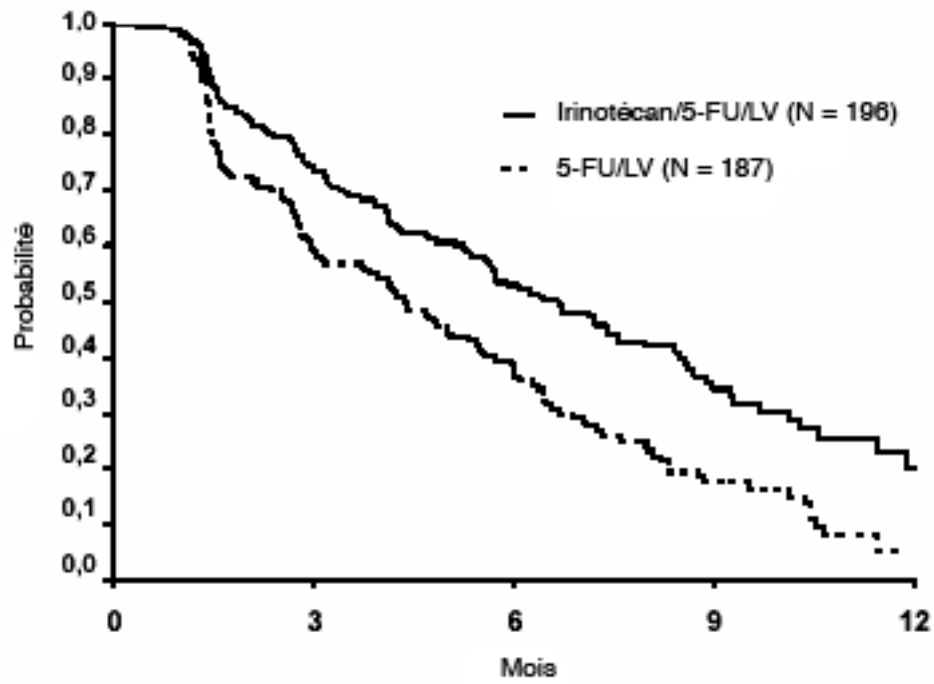


Figure 4. Étude 2 : Intervalle sans progression de la tumeur

On a utilisé un modèle de régression de Cox pour comparer l'effet du traitement par l'association chlorhydrate d'irinotécan trihydraté / 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 trihydraté / 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 trihydraté 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 trihydraté / 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 trihydraté / 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 trihydraté / 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 trihydraté / 5-FU/LV que chez ceux traités par l'association 5-FU/LV. On a également observé que l'accroissement des scores moyens attribués à la perte d'appétit était moins important chez les patients sous chlorhydrate d'irinotécan trihydraté / 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 trihydraté / 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 trihydraté / 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 trihydraté / 5-FU/LV que chez ceux qui ont été traités par le 5-FU/LV (11,2 et 9,9 mois respectivement; test de Mantel-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 trihydraté avec ou sans 5-FU/LV.

### **Cancer métastatique du côlon ou du rectum récidivant ou évolutif**

#### ***Schéma d'administration hebdomadaire***

L'utilisation du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté dans le traitement de patients atteint 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 trihydraté 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 %). La majorité des réponses ont été observées pendant les deux premiers cycles de traitement. La durée médiane de la réponse pour les patients qui avaient reçu la dose initiale de 125 mg/m<sup>2</sup> 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 mg/m<sup>2</sup>.

Hommes et femmes de tous âges ont répondu au chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, peu importe si le 5-FU leur avait été administré à titre de traitement adjuvant ou encore contre la maladie métastatique. Qu'ils fussent atteints d'un seul ou de 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 mg/m<sup>2</sup>, 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 trihydraté, le poids corporel est resté stable ou a augmenté, et l'indice fonctionnel s'est amélioré ou est resté le même. La majorité des patients qui avaient des symptômes associés à la tumeur et qui ont répondu au chlorhydrate d'irinotécan trihydraté ont vu leurs symptômes s'atténuer pendant le traitement.

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

L'utilisation de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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 trihydraté en deuxième intention en sus des 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 trihydraté a été administré par perfusion de 90 minutes 1 fois toutes les 3 semaines, à la dose initiale de 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.

Les données montrent que par rapport aux meilleurs soins de soutien ou à la perfusion de 5-FU, le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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 trihydraté contre soins de soutien) et de 45 % contre 32 % (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté contre perfusion de 5-FU). Les survies médianes s'établissent respectivement à 9,2 et 6,5 mois (irinotécan contre soins de soutien) et à 10,8 et 8,5 mois (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté contre perfusion de 5-FU). La survie médiane et le taux de survie après 1 an chez des patients ayant reçu de l'irinotécan 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 trihydraté 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 trihydraté est demeurée significativement plus longue que celle des sujets témoins ( $p = 0,001$  pour l'étude V301 et  $p = 0,017$  pour l'étude V302).

Le tableau XI ci-après présente les critères de substitution relatifs à l'efficacité.

**Tableau XI — Résultats des études sur l'administration du traitement aux trois semaines**

	V301		V302	
	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté	Soins de soutien	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté	5-FU
Survie médiane sans détérioration de l'indice fonctionnel (mois)	5,7 <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>

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

RC : Réponse complète; RP : Réponse partielle; MS : Maladie stable; ME : Maladie évolutive.

Tous ces paramètres de substitution témoignent des avantages du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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 ci-dessous, d'après les pires scores obtenus depuis le début des études.

**Tableau XII — Questionnaire QLQ-C30 de l'EORTC – 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 trihydraté	MSS <sup>†</sup>	<i>p</i>	Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté	5-FU	<i>p</i>
<b>État de santé général</b>	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.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacodynamie

#### **Généralités**

L'irinotécan et le SN-38 inhibent tous deux la topoisomérase I isolée et se sont révélés actifs dans les tests de cytotoxicité et de lésion de l'ADN sur lignées cellulaires. Toutefois, l'activité de l'irinotécan étant liée à sa transformation en SN-38, la puissance d'action de ce dernier est nettement plus importante que celle de l'irinotécan dans les systèmes où la biotransformation de l'irinotécan en SN-38 est lente. *In vitro*, la mort cellulaire due à l'irinotécan et au SN-38 dépend dans une large mesure de la durée de l'exposition, ce qui est habituel pour les agents agissant spécifiquement les cellules en phase S. D'après les résultats d'études *in vivo* sur des modèles de tumeurs multirésistantes aux anticancéreux, la résistance croisée avec l'irinotécan et les autres analogues de la camptothécine est minime. L'irinotécan s'est révélé très actif chez des souris porteuses de tumeurs après administration par voies intraveineuse, intrapéritonéale, orale ou sous-cutanée. L'administration de doses fractionnées (p. ex. 3 doses/jour tous les 4 jours) s'est révélée supérieure à celle d'une dose unique. Les schémas étalés sur une longue période et comportant de multiples cycles d'administration par voie intraveineuse, orale ou sous-cutanée sont particulièrement efficaces.

L'efficacité de l'irinotécan a été étudiée sur un groupe de sept xénogreffes de carcinomes humains. Les tumeurs ont été implantées par voie sous-cutanée à des souris sans thymus et le traitement a commencé après que le volume des tumeurs eut atteint 100 à 300 mm<sup>3</sup>. Une inhibition d'au moins 90 % de la croissance tumorale a été obtenue avec l'administration de l'irinotécan par voie i.v. les jours 1, 5 et 9 dans le cas des carcinome mammaires MX-1 et des adénocarcinomes gastriques St-15, et après administration par voie orale 3 fois par jour à intervalles de 4 jours dans le cas des adénocarcinomes du côlon MX-1 Co-4 et des carcinomes épidermoïdes bronchiques QG-56.

Une rémission complète a été observée chez 100 % des souris porteuses de cancer MX-1 traitées par voie i.v. à raison de 200 mg/kg ou par voie orale à raison de 400 mg/kg (dose totale). Une inhibition significative de la croissance tumorale a également été notée chez les souris porteuses d'un adénocarcinome gastrique SC-6. On a observé une activité minime chez les souris porteuses d'adénocarcinomes gastriques MKN-28 et MKN-45. L'administration intermittente de trois doses i.v. s'est révélée plus efficace que l'administration d'une seule dose. L'activité de l'irinotécan s'est comparée favorablement à celle de la doxorubicine, du cisplatine et de la mitomycine, étudiés en même temps.

#### **Effets émétiques**

Les effets émétiques de l'irinotécan et de ses métabolites — U-101503, SN-38 et PP (chaîne latérale pipéridinopipéridine) — ont été étudiés chez le chien beagle. Les animaux ont reçu des doses uniques par voie i.v., lesquelles se détaillent comme suit : irinotécan, 20 à 40 mg/kg (8 chiens), SN-38, 11,6 à 23,3 mg/kg (4 chiens), PP, 5 à 9,9 mg/kg (4 chiens). Après l'administration des composés, les chiens ont été mis en observation pendant 9 jours. À raison de 20 mg/kg, l'irinotécan a entraîné des vomissements 1 ou 2 minutes après l'administration chez 5

des 6 chiens traités. Au cours des 9 jours d'observation, tous les chiens ont présenté de l'anorexie, de la diarrhée et des selles molles; chez certains d'entre eux, ces symptômes sont survenus le 7<sup>e</sup> jour après l'administration de l'irinotécan. À 40 mg/kg, l'irinotécan a entraîné des vomissements au bout d'une minute, et deux chiens sont morts trois et six minutes après avoir reçu le produit. Le SN-38 (11,6 mg/kg) et la PP (50 mg/kg) n'ont quant à eux provoqué ni vomissements ni nausées chez les chiens.

### **Effets sur l'appareil digestif**

Chez la souris, l'irinotécan a provoqué un léger ralentissement de la motilité gastro-intestinale à la dose de 24 mg/kg, mais chez les souris ayant survécu (5 souris sur 10 sont mortes) à la dose de 80 mg/kg, le ralentissement était beaucoup plus marqué. Aucun effet n'a été observé sur l'appareil digestif jusqu'à concurrence de 8 mg/kg.

Chez le rat, l'irinotécan a inhibé la vidange gastrique aux doses de  $\geq 24$  mg/kg, et à 80 mg/kg, la sécrétion gastrique a cessé. Une augmentation de la motilité gastrique et intestinale a été observée chez des chiens anesthésiés recevant de 0,24 à 2,4 mg/kg d'irinotécan.

### **Pharmacocinétique**

#### **Absorption**

La pharmacocinétique de l'irinotécan, de son dérivé SN-38 issu du métabolisme et du SN-38 sodique a été étudiée après administration de doses uniques chez le rat (1 à 40 mg/kg), la souris (10 à 40 mg/kg) et le chien beagle (10 mg/kg). Chez le rat, la clairance dépassait le débit plasmatique hépatique à la dose de 2 mg/kg (3,34 et 1,95 L/h•kg respectivement), mais le fait qu'elle ait chuté à 1,42 L/h•kg à la dose de 40 mg/kg donne à penser que le métabolisme ou l'excrétion sont saturables. La multiplication de la dose par 20 (passant de 2 à 40 mg/kg) a entraîné un accroissement de l'ASC de l'irinotécan et du SN-38 de 47 et 5 ordres de grandeur respectivement. Par conséquent, l'exposition à l'irinotécan augmente de façon plus que proportionnelle à la dose chez le rat, mais la capacité de cet animal à métaboliser l'irinotécan en SN-38 augmente de façon moins que proportionnelle à la dose, lorsque celle-ci se situe entre 2 et 40 mg/kg. Presque égale au débit plasmatique hépatique estimé (3 L/h•kg), la clairance plasmatique de l'irinotécan administré à raison de 10 mg/kg était de 3,38 L/h•kg chez la souris, mais à la dose de 40 mg/kg, elle a chuté à 1,82 L/h•kg. Chez le chien, la clairance de l'irinotécan (0,24 L/h•kg) et l'exposition au SN-38 ont été nettement plus faibles que celles de doses équivalentes chez le rat ou la souris.

#### **Distribution**

Le devenir de l'irinotécan et du SN-38 marqués au <sup>14</sup>C sur le résidu camptothécine et de l'irinotécan marqué au <sup>14</sup>C sur la chaîne pipéridinopipéridine a été étudié chez le rat. Après administration d'une dose unique de 10 mg/kg d'irinotécan marquée au <sup>14</sup>C sur le résidu camptothécine, ce sont les reins, les glandes surrénales, la thyroïde, les poumons, le pancréas, l'hypophyse et le foie qui ont été les plus exposés à la radioactivité. La radioactivité provenant du [<sup>14</sup>C]-irinotécan a traversé la barrière placentaire chez la rate gravide et a été détectée également dans le lait. Toutefois, 48 heures après l'administration de la dose du produit marqué, la radioactivité était sous le seuil décelable dans tous les tissus fœtaux. Dans le lait, la radioactivité est passée de 45 mcg-éq/mL 5 minutes après l'administration, à 0,05 mcg-éq/mL

après 24 heures. Le pourcentage de liaison des diverses fractions aux protéines plasmatiques humaines (à l'albumine sérique surtout) allait de 30 % à 43 % pour ce qui est de l'irinotécan, et de 92 % à 96 % dans le cas du SN-38. Le taux de liaison aux cellules sanguines chez le rat était de 29 % et 76,7 % respectivement 5 minutes et 72 heures après l'administration de [<sup>14</sup>C]-irinotécan. Aucune liaison de ce type n'a été observée après l'administration de [<sup>14</sup>C]-SN-38.

### Biotransformation

L'irinotécan est transformé en métabolite actif (SN-38) dans les tissus du rat, de la souris, du chien et de l'être humain. À doses presque égales de 10 mg/kg, le rapport de l'ASC du SN-38 à l'ASC de l'irinotécan est plus élevé chez la souris que, par ordre décroissant, chez le rat, l'être humain et le chien. Chez le rat, le SN-38 est conjugué à l'acide glucuronique. Aucun signe n'indique que l'irinotécan induit ou inhibe le cytochrome P<sub>450</sub>. On pense que les estérases hépatiques sont les principales enzymes qui concourent à la formation du SN-38. Le métabolisme est limité chez le rat, l'irinotécan constituant 55 % de l'excrétion biliaire ou fécale des substances apparentées au médicament, et le SN-38 et son glucuronide constituant respectivement 22 % et 9 % de ces substances. Un métabolisme important a été observé chez le chien, moins de 6 % de la dose totale ayant été récupérée sous forme d'irinotécan intact et de SN-38 dans les selles. Plus de 60 % de la dose administrée est éliminée par voie biliaire ou fécale chez le rat et le chien.

### Excrétion

L'élimination de l'irinotécan chez le rat et le chien se fait principalement par voie biliaire, puis fécale. En effet, 67 % à 77 % de la dose administrée sont ainsi éliminés. Quant à la fraction récupérée dans les urines, celle-ci représente de 22 % à 27 % de la dose. En moyenne, la radioactivité observée dans l'urine et les selles entre 0 et 72 heures après l'administration i.v. d'une dose unique de [<sup>14</sup>C]-irinotécan chez le rat correspond à 25 % et 73 % respectivement de la dose administrée. Après l'administration d'irinotécan marqué au <sup>14</sup>C sur la chaîne pipéridinopipéridine, 41 % et 55 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine et les selles respectivement. Dans les 48 heures suivant l'injection intraduodénale de bile provenant d'un rat ayant reçu du [<sup>14</sup>C]-irinotécan, 13 % de la dose a été recyclée et excrétée dans la bile et 5 % dans l'urine.

## TOXICOLOGIE

Espèce/Souche	N <sup>bre</sup> /Sexe	Toxicité aiguë		
		Voie d'administration	DL <sub>50</sub> (mg/kg)	
			Mâles	Femelles
Souris/Slc:ddY	70 M, 70 F	IV	134,1	132,4
	80 M, 80 F	PO	1044,7	1212,6
Rat/Crj:CD	60 M, 60 F	IV	83,6	85,1
	80 M, 80 F	PO	866,9	1026,5
Chien/beagle	4 M, 4 F	IV	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	IV	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	IV	28 jours	0, 2 et 4 sem.	Signes de toxicités : 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 rétrocedé au cours des 4 semaines de rétablissement. Toxicité rénale et testiculaire d'Adriacin 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	IV	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	IV	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	IV	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 IV = 2,5; 7,5	Orale IV	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	IV	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	IV	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	IV	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.	IV	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.

Reproduction et tératologie				
Type d'étude	Espèce/souche	N <sup>bre</sup> /Sexe	Doses IV (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 Rabbit/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.

Pouvoir mutagène			
Type d'étude	Espèces	Plage de concentrations	Résultats
Test de mutations réverses ( <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.

### **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 i.v. 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.

### **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 un pouvoir antigénique a été observé 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.

## RÉFÉRENCES

### I. Manipulation sans danger des agents cytotoxiques

1. Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux. Guidelines for the handling and disposal of hazardous pharmaceuticals (including cytotoxic drugs). CSHP 1994;XIII:1-29. (Directives relatives à la manipulation et à la mise au rebut des produits pharmaceutiques dangereux [y compris les médicaments cytotoxiques]) .
2. AMA Council on Scientific Affairs. Guidelines for handling parenteral antineoplastics. JAMA 1985;253:1590-2.
3. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. Am J Hosp Pharm 1990;47:1033-49.

### II. Articles choisis

1. Abigeres D, Armand J, Chabot GG, Da Costa L, Fadel E, et al. Irinotecan (CPT-11) high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea. J Natl Cancer Inst 1994;86(6):446-9.
2. Burke TG, Mi Z. The structural basis of camptothecin interactions with human serum albumin: impact on drug stability. J Med Chem 1994;37(1):40-6.
3. Crews KR, Stewart CF, Jones-Wallace D, Thompson SJ, Houghton PJ, Heideman RL, Fouladi M, et al. Altered irinotecan pharmacokinetics in pediatric high-grade glioma patients receiving enzyme-inducing anticonvulsant therapy. Clin Cancer Res 2002;8(7):2202-9.
4. de Forni M, Bugat R, Chabot GG, Culine S, Extra JM, Gouyette A, et al. Phase I and pharmacokinetic study of the camptothecin derivative irinotecan, administered on a weekly schedule in cancer patients. Cancer Res 1994;54(16):4347-54.
5. Denlinger CS, Blanchard R, Xu L, et al. Pharmacokinetic analysis of irinotecan plus bevacizumab in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 65:97-105.
6. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, Schaaf LJ, Kerby T, Lawyer J, Parry M, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. J Clin Oncol. 1999;17(5):1516-25.
7. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004;22:23-30.

8. Gupta E, Lestingi TM, Mick R, Ramirez J, Vokes EE, Ratain MJ. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994;54:3723-5.
9. Haaz MC, Rivory LP, Riche C, et al: Metabolism of irinotecan (CPT-11) by human hepatic microsomes: Participation of cytochrome P-450 3A and drug interactions. *Cancer Res* 58:468-472,1998.
10. Hamburg P, De Jong FA, Brandsma D, Verweij J and Sleijfer S. Irinotecan-induced central nervous system toxicity. Report on two case and review of the literature. *Acta Oncologica* 2008; 47(5):974-978.
11. Holm C, Covey JM, Kerrigan D, Pommier Y. Differential requirement of DNA replication for the cytotoxicity of DNA topoisomerase I and II inhibitors in Chinese hamster DC3F cells. *Cancer Res* 1989;49:6365-8.
12. Innocenti F, Undevia SD, Iyer L, et al. Genetic variants in the UDP-glucuronosyltransferase 1A1 gene predict the risk of severe neutropenia of irinotecan. *J. Clin Oncol* 2004;22:1382-8
13. Kawato Y, Aonuma M, Hirota Y, Kuga H, Sato K. Intracellular roles of SN-38, a metabolite of the camptothecin derivative CPT-11, in the antitumor effect of CPT-11. *Cancer Res* 1991;51(16):4187-91.
14. Kehrer DF, Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Sparreboom A. Modulation of irinotecan metabolism by ketoconazole. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3122-9.
15. Mathijssen RH, Sparreboom A, Dumez H, van Oosterom AT, de Bruijn EA. Altered irinotecan metabolism in a patient receiving phenytoin. *Anticancer Drugs* 2002;13(2):139-40.
16. Mathijssen RH, Verweij J, de Bruijn P, Loos WJ, Sparreboom A. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(16):1247-9.
17. Maxwell A, Gellert M. Mechanistic aspects of DNA topoisomerases. *Adv Protein Chem* 1986;38:69-107.
18. McCune JS, Hawke RL, LeCluyse EL, Gillenwater HH, Hamilton G, Ritchie J, and Lindley C. In vivo and in vitro induction of human cytochrome P4503A4 by dexamethasone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2000, Vol 68, No 4, pp 356-366.
19. McLeod HL, Parodi L, Sargent J, et al. UGT1A1\*28, toxicity and outcome in advanced colorectal cancer: results from Trial N9741. *Proc Amer Soc Clin Oncol* 2006;24:151 (Abstract)

20. Murry DJ, Cherrick I, Salama V, Berg S, Bernstein M, Kuttesch N, Blaney SM. Influence of phenytoin on the disposition of irinotecan: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24(2):130-3.
21. Pazdur R et al, Age as a risk factor in irinotecan (CPT-11) treatment of 5-FU-refractory colorectal cancer. *Proc ASCO* 16:260a (1997)
22. Rendic S, DiCarlo F. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metabolism Reviews*, 29 (1&2), 413-580 (1997).
23. Rothenberg ML, Kuhn JG, Burris HA, Nelson J, Eckardt JR, Tristan-Morales M, et al. Phase I and pharmacokinetic trial of weekly CPT- 11. *J Clin Oncol* 1993;11(11):2194-204.
24. Rothenberg ML, Eckardt JR, Kuhn JG et al. Phase II trial of irinotecan in patients with progressive or rapidly recurrent colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:1128-1135.
25. Rowinsky EK, Grochow LB, Ettinger DS, Sartorius SE, Lubejko BG, Chen T, et al. Phase I and pharmacological study of the novel topoisomerase I inhibitor 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino]carbonyloxycamptothecin (CPT- 11) administered as a ninety minute infusion every 3 weeks. *Cancer Res* 1994;54:427-36.
26. Santos A, Zanetta S, Cresteil T, Deroussent A, Pein F, Raymond E, Vernillet L, Risse M-L, Boige V, Gouyette A, and Vassal G. Metabolism of irinotecan [CPT-11] by CYP3A4 and CYP3A5 in humans. *Clin. Cancer Res*, 6:2012-2020,2000.
27. Sasaki Y, Hakusui H, Mizuno S, Morita M, Miya T, Eguchi K, et al. A pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of CPT-11 and its active metabolite SN-38. *Jpn J Cancer Res* 1995;86:101-10.
28. Toffoli G, Cecchin E, Corona G, Russo A, et al. The role of UGT1A1\*28 polymorphism on the pharmacodynamics and pharmacokinetics of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(19):3061-8.
- 29.
30. Von Hoff DD et al., Irinotecan (CPT-11) therapy for patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CRC): overall results of FDA-reviewed pivotal US clinical trials. *Proc ASCO* 16:228a (1997).
31. Monographie de Camptosar, Pfizer Canada Inc. Numéro de contrôle : 235201. Date de révision : 24 mars 2020.

## PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

### **Pr**IRINOTÉCAN POUR INJECTION Chlorhydrate trihydraté d'irinotécan pour injection

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Le présent dépliant contient des renseignements utiles sur le médicament qu'on propose de vous administrer. Veuillez le lire attentivement avant de commencer le traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.

N'oubliez pas que les autres médecins, pharmaciens ou infirmières que vous consultez peuvent ne pas être parfaitement au courant de votre état de santé ou de tous les effets secondaires des traitements que vous recevrez. C'est pourquoi vous devez conserver ce dépliant sur vous pour le montrer à votre médecin de famille, à l'infirmière qui vous soigne à la maison, au médecin de garde au service des urgences ou à tout autre professionnel de la santé appelé à s'occuper de vous.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### **Les raisons d'utiliser ce médicament :**

L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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.

##### **Les effets de ce médicament :**

Comme la plupart des agents chimiothérapeutiques, l'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.

##### **Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

Vous ne devez pas recevoir l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION dans les cas suivants :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à l'irinotécan ou à l'un ou l'autre des ingrédients entrant dans la composition du produit (voir ci-dessous).
- vous présentez une intolérance héréditaire au fructose.

L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ne doit pas être administré en même temps que certains antifongiques (comme le kétoconazole, le fluconazole et l'itraconazole).

##### **L'ingrédient médicamenteux est :**

Chaque millilitre d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION renferme 20 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.

##### **Les ingrédients non médicinaux sont :**

L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION renferme aussi du sorbitol et de l'acide lactique, ainsi que de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique (utilisés pour ajuster le pH).

##### **Les formes pharmaceutiques sont :**

L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan trihydraté pour injection) est offert sous forme de solution stérile jaune pâle, en fioles à usage unique.

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

##### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS importantes**

L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION doit être administré sous la surveillance d'un médecin qui connaît bien l'utilisation des agents anticancéreux. Les effets indésirables graves associés à l'emploi de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION comprennent :

- une diarrhée précoce ou tardive pouvant mettre la vie du patient en danger, car elle risque d'entraîner une perte de liquides (déshydratation) et de sel (déséquilibre électrolytique);
- une inflammation intestinale (typhlite ou colite), un arrêt des selles (iléus) ou une perforation de la paroi de l'intestin grêle ou du côlon;
- une diminution de la production de cellules sanguines se soldant par une neutropénie (réduction 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.

##### **AVANT de vous administrer IRINOTÉCAN POUR INJECTION, votre médecin ou votre pharmacien doit savoir :**

- 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;
- si vous êtes atteint d'une maladie du foie ou des poumons;
- si vous êtes atteint d'une maladie du cœur, si vous avez récemment fait une crise cardiaque ou si votre rythme cardiaque est irrégulier;
- si vous prenez d'autres médicaments (y compris des laxatifs ou des diurétiques) ou si vous avez déjà reçu de

l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ou d'autres médicaments contre le cancer;

- si vous prenez des antibiotiques, des antifongiques (p. ex. kétoconazole), des médicaments pour le cœur (bloqueurs des canaux calciques, des anticonvulsivants (p. ex. phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), du sulfate d'atazanavir (médicament contre le VIH) ou des produits naturels (p. ex. millepertuis);
- si vous souffrez de diarrhée, de constipation ou avez de la difficulté à manger et à boire;
- s'il existe la moindre possibilité que vous deveniez enceinte; demandez à votre médecin quelle méthode contraceptive vous pouvez utiliser durant le traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Si vous tombez enceinte pendant le traitement, avertissez immédiatement votre médecin. L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut être nocif pour l'enfant à naître.
- si vous allaitiez avant le traitement, vous devrez cesser l'allaitement avant de commencer à recevoir l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Le pédiatre de votre enfant peut vous recommander la préparation maternisée qui conviendra le mieux à ce dernier;
- si vous désirez avoir un enfant plus tard;
- si vous souffrez de colite (inflammation de l'intestin) ou d'occlusion intestinale (absence de transit intestinal ou de selles);
- si vous recevez ou avez déjà reçu une radiothérapie;
- si vous êtes diabétique.

Tout homme recevant de l'irinotécan doit parler à son médecin des méthodes contraceptives efficaces qui s'offrent à lui.

Avant de recevoir l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, discutez avec votre médecin pour savoir quels seront les tests nécessaires avant et pendant le traitement. Votre médecin 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 prise de radiographies ou d'autres tests. Ces tests permettront de connaître votre état actuel, et leurs résultats seront comparés à ceux des tests qui seront menés plus tard en cours de traitement.

### Serai-je en mesure de travailler?

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.

### Pourrai-je conduire une voiture ou utiliser des machines?

Bon nombre des effets secondaires d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, comme la fatigue et les altérations de la vue, peuvent réduire votre capacité de conduire une voiture ou de faire fonctionner une machine. Portez attention aux effets du médicament sur vous, et évitez de conduire une voiture, d'utiliser une machine ou d'effectuer toute autre activité qui exige de la vigilance ou une vision précise.

### Que se passera-t-il après le traitement?

Quand vous aurez reçu toutes les séances de chimiothérapie, votre médecin vous verra régulièrement pour s'assurer que le cancer n'a pas récidivé.

### Autres mises en garde à connaître:

#### Femmes traitées

- Si vous êtes enceinte, apte à concevoir et/ou allaitez, vous devez discuter de certains risques avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Le traitement pourrait avoir des effets nocifs pour le bébé à naître ou provoquer une fausse-couche. Vous devez utiliser des méthodes de contraception efficaces durant votre traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, avertissez immédiatement votre médecin.
- **Femmes aptes à concevoir :** Vous devez subir un test de grossesse avant le traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, à intervalles réguliers pendant ce traitement et 1 mois après l'administration de la dernière dose d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION CAMPOSTAR. Vous devez employer des méthodes de contraception efficaces tant que vous recevez l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et pendant les 6 mois suivant l'administration de votre dernière dose d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.
- L'IRINOTÉCAN POUR INJECTION pourrait passer dans le lait maternel. N'allaitez pas durant le traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ni pendant 1 semaine suivant l'administration de la dernière dose d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Si vous prévoyez allaiter, dites-le à votre médecin.

#### Hommes traités

- 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 l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et pendant les 3 mois suivant l'administration de votre dernière dose d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.
- Votre partenaire doit elle aussi employer une méthode de contraception efficace.
- Ne donnez pas de sperme pendant le traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ni pendant les 3 mois qui suivent la fin du traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.

### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Certains médicaments (vendus sur ordonnance ou en vente libre), produits à base d'herbes médicinales et aliments peuvent aggraver les effets secondaires causés par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ou peuvent réduire l'efficacité de celui-ci.



Si vous prenez l'un des médicaments suivants, ou n'importe quel autre médicament, dites-le à votre médecin avant le début du traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION :

- antibiotiques (p. ex. ciprofloxacine, norfloxacine, clarithromycine, érythromycine, azithromycine, rifampine);
- antifongiques (p. ex. kétoconazole, fluconazole, itraconazole);
- médicaments pour le cœur (bloqueurs des canaux calciques, tels que le vérapamil, le diltiazem, la nifédipine);
- anticonvulsivants (antiépileptiques [p. ex. phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine]);
- sulfate d'atazanavir (médicament anti-VIH).

Certaines herbes médicinales ou suppléments, tels que le millepertuis, pourraient diminuer l'efficacité de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION dans le traitement de votre cancer. Si vous prenez l'un de ces médicaments, parlez-en à votre médecin.

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant votre traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.

## UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

### Dose habituelle :

Le médecin 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 l'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 l'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.

Il est très important que vous vous présentiez toujours aux rendez-vous fixés pour des examens médicaux ou des épreuves de laboratoire, comme vous l'indiquera votre médecin ou l'infirmière.

### Comment administre-t-on l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION?

Vous recevrez l'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 l'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 médecin peut mettre en place un cathéter (tube mince) ou une chambre d'injection dans l'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 l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, les uns après les autres.

### Surdosage :

En cas de surdosage, les effets indésirables du médicament peuvent être plus intenses. Si vous croyez avoir pris une dose excessive, informez-en votre médecin ou votre infirmière immédiatement, ou communiquez avec le centre antipoison ou le service d'urgence de l'hôpital le plus proche.

## PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme c'est le cas pour tous les médicaments, l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut causer des effets secondaires. Chaque personne réagit différemment à la chimiothérapie, et les patients n'ont pas tous les effets secondaires attendus.

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.

Parmi les autres effets secondaires possibles, mais plus rares, mentionnons la crise cardiaque, l'accident vasculaire cérébral ou la formation d'un caillot de sang (thromboembolie). Le type d'effets secondaires, de même que la fréquence et l'intensité de ces effets peuvent dépendre de la dose administrée ou du schéma chimiothérapeutique employé. Si les effets secondaires vous

incommodent beaucoup, appelez votre médecin ou votre infirmière. Ils pourront vous proposer des médicaments ou d'autres méthodes pour prévenir ou soulager vos malaises.

**Avertissez immédiatement votre médecin, le pharmacien ou l'infirmière du service d'oncologie si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes ci-après pendant le traitement ou dans les heures qui suivent :**

- écoulement nasal, larmolements, salivation excessive;
- diarrhée et/ou crampes d'estomac;
- nausées ou vomissements;
- transpiration abondante;
- bouffées de chaleur (sensation de chaleur et rougeur du visage et du cou);
- troubles visuels;
- douleur ou sensation de brûlure au moment de l'injection.

N'attendez pas que le traitement soit terminé pour avertir 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.

**Vous devez communiquer immédiatement avec le médecin, le pharmacien ou l'infirmière du service d'oncologie si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes ci-après à n'importe quel moment après avoir reçu le traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION :**

- Vous avez la diarrhée pour la première fois pendant le traitement;
- Vous avez des selles noires ou sanguinolentes;
- Vous avez des symptômes de déshydratation (perte de liquides), comme des vertiges, des étourdissements, ou un évanouissement. Votre peau semble rougie, sèche ou pâle; vous urinez peu; vous vous sentez irritable ou désorienté. Si vous avez la diarrhée ou que vous vomissez souvent, vous pouvez devenir déshydraté;
- Vous êtes essoufflé et vous faites de la rétention d'eau (par exemple, gonflement des chevilles);
- Votre température corporelle dépasse les 38 °C ou vous avez d'autres signes d'infection;
- vous avez de la difficulté à parler, votre voix a changé ou encore votre langue ou votre bouche est engourdie;
- Vous n'arrivez pas à garder les liquides à cause des nausées ou des vomissements ou vous vomissez pendant plus de 12 heures ou continuez d'avoir des nausées ou des vomissements malgré la prise d'antinauséux;
- Vous n'arrivez pas à maîtriser la diarrhée pendant 24 heures;
- Vous prenez du lopéramide depuis 24 heures et avez encore la diarrhée;
- Vous saignez facilement ou vous vous faites des bleus facilement;
- Vous avez de nouvelles éruptions ou démangeaisons;
- Vous avez une douleur au point d'injection de l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.

## 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 s'aggraver 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 le médecin, le pharmacien ou l'infirmière du service d'oncologie pour maîtriser les symptômes de la diarrhée.

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

Vous devez prendre le lopéramide de la façon suivante : 4 mg (2 comprimés) dès les premiers signes de diarrhée, puis 2 mg (1 comprimé) toutes les 2 heures jusqu'à ce que la diarrhée ait disparu depuis au moins 12 heures. Pendant la nuit, vous pouvez prendre 4 mg (2 comprimés) de lopéramide toutes les 4 heures. La dose recommandée ci-dessus pour traiter la diarrhée est plus forte que la dose habituelle de lopéramide. 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 lopéramide pendant plus de 48 heures consécutives.

**La diarrhée associée aux nausées et/ou aux vomissements** exige une attention particulière. En effet, les vomissements peuvent vous empêcher de garder les liquides nécessaires à votre réhydratation. Par conséquent, vous pourriez vous exposer à une déshydratation profonde qui pourrait entraîner de graves complications et même la mort. Si la diarrhée et les vomissements durent tous deux plus de 12 heures, il faudra évaluer votre état afin de décider s'il faut vous administrer des liquides par voie intraveineuse pour vous réhydrater.

**La diarrhée associée à la fièvre** exige également une attention particulière. La fièvre peut être le signe d'une infection qui pourrait entraîner de graves complications, même la mort. Si vous faites de la fièvre en plus d'avoir de la diarrhée, vous devez rapidement vous faire examiner, afin qu'on vérifie s'il faut vous administrer des antibiotiques par voie intraveineuse.

**La diarrhée qui dure plus de 24 heures** malgré l'emploi du lopéramide est également un effet préoccupant, même si vous n'avez pas de nausées, de vomissements ou de fièvre. Si elle se prolonge, la diarrhée peut vous exposer à la déshydratation ou à l'infection et peut exiger l'administration de liquides et

d'antibiotiques par voie intraveineuse. Si la diarrhée ne cesse pas au bout de 24 heures, vous devez vous faire examiner. Suivant les circonstances, le médecin peut décider de vous faire prendre un antibiotique pendant plusieurs jours afin de vous aider à éviter l'infection qui pourrait accompagner la diarrhée. Il pourrait également vous demander de vous rendre à la clinique ou au service des urgences pour vous faire examiner.

### 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 intenses 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. Comme on l'a dit plus tôt, les vomissements peuvent devenir intenses au point d'entraîner la déshydratation et d'exiger l'administration de liquides par voie intraveineuse ou l'hospitalisation. De plus, ils peuvent vous empêcher de garder les médicaments que vous prenez par la bouche (comme le lopéramide en cas de diarrhée).

Votre médecin 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 (évités 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, parlez-en à votre médecin. Si les nausées et les vomissements deviennent si intenses que vous n'arrivez plus à garder les antinauséux ou d'autres médicaments, vous devez communiquer avec votre médecin ou vous rendre au service des urgences.

### AUTRES PROBLÈMES INTESTINAUX

Des cas de colite, parfois accompagnée de douleurs abdominales et/ou de sang dans les selles, ont été observés. De rares cas d'occlusion intestinale ont également été signalés. Si l'un ou

l'autre de ces effets se manifeste, veuillez consulter votre médecin.

### INFECTION

Le nombre de globules blancs peut être faible une ou deux 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 :

- fièvre de plus de 38 °C;
- 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;
- démangeoisons ou pertes vaginales inhabituelles.

Des infections et des infestations, telles que des infections causées par des bactéries, des champignons ou des virus, ont été observées pendant le traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Si vous éprouvez l'un des signes d'infection mentionnés ci-dessus pendant ou après votre traitement par IRINOTÉCAN POUR INJECTION, avisez immédiatement votre professionnel de la santé.

Votre médecin 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. En cas d'infection, il se peut qu'il vous fasse hospitaliser brièvement pour qu'on vous administre des antibiotiques par voie intraveineuse.

### 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

Les manifestations graves mentionnées ci-dessus sont rares au cours d'un traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, mais elles peuvent survenir chez des patients qui présentent des facteurs de risque connus de maladie cardiaque ou de formation de caillot sanguin, de même que chez d'autres qui n'en présentent pas. 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 des douleurs thoraciques associées à l'angine;
- 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 l'un ou l'autre de ces symptômes se manifestent, vous devez obtenir sans tarder une aide médicale.

### ANÉMIE

Les agents chimiothérapeutiques affectent votre moelle osseuse, où sont formés les globules rouges du sang. Les globules rouges apportent l'oxygène aux muscles et aux autres tissus de l'organisme. 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 de tels symptômes, dites-le à votre médecin ou à l'infirmière qui s'occupe de vous. Le médecin pourra vous prescrire un médicament contre l'anémie due à la chimiothérapie. Ne prenez pas de comprimés de fer sans en parler d'abord à votre médecin; en effet, il se peut que ces comprimés soient inefficaces contre l'anémie due à la chimiothérapie et qu'ils aggravent les nausées.

### FATIGUE

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

- Planifiez vos activités. Reposez-vous entre les périodes d'activité.
- Dressez la liste des choses que vous avez à faire, en les plaçant par ordre d'importance. Limitez-vous aux points indispensables de la liste. Remettez les autres tâches à plus tard.
- Demandez à vos proches et à vos amis de vous aider avec les travaux ménagers ou d'autres tâches, ou encore en vous offrant de vous conduire. Par exemple, demandez à un(e) ami(e) de faire quelques courses pour vous lorsqu'il (elle) va au supermarché.
- Adoptez une alimentation bien équilibrée.
- Faites régulièrement des exercices légers.

### CHUTE DES CHEVEUX

La chute des cheveux est fréquente durant la chimiothérapie. Toutefois, 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 l'irinotécan. 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 l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, avertissez immédiatement votre professionnel de la santé.

### EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / Effet	Consultez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmière	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas
<b>Fréquent</b>		
Diarrhée associée à des nausées et/ou à des vomissements <sup>1</sup>		✓
Diarrhée qui dure plus de 24 heures <sup>1</sup>		✓
Diarrhée associée à de la fièvre <sup>1</sup>		✓
Vomissements pendant plus de 12 heures <sup>2</sup>		✓
Déshydratation se manifestant par des vertiges, des étourdissements ou un évanouissement, par une sécheresse, une rougeur ou une pâleur de la peau du visage, par de l'irritabilité ou de la confusion <sup>3</sup>		✓
Fièvre, frissons ou sueurs, maux de gorge ou toux, rougeur ou enflure autour d'une coupure, d'une plaie ou du point d'introduction d'un cathéter, sensation de brûlure pendant la miction (lorsque vous urinez) <sup>4</sup>		✓
<b>Peu fréquent</b>		
Selles noires ou sanguinolentes <sup>5</sup>		✓
Ecchymoses (bleus), petites hémorragies dans la peau, saignements persistants en cas de coupure ou présence de sang dans les selles		✓

Douleurs thoraciques accompagnées d'essoufflement et d'une sensation de pesanteur/lourdeur <sup>6</sup>		✓
Perte soudaine de la vue, difficulté à parler, paralysie soudaine ou perte de sensibilité d'un seul côté du corps <sup>7</sup>		✓
Enflure dans une jambe, un bras ou le cou <sup>8</sup>	✓	
<b>Rarement</b>		
Aggravation graduelle des difficultés respiratoires	✓	
<b>Très rarement</b>		
Réaction allergique (éruption cutanée/enflure/difficulté à respirer)	✓	

<sup>1</sup> Voir la section ci-dessus intitulée « DIARRHÉE ».

<sup>2</sup> Voir la section ci-dessus intitulée « NAUSÉES ET VOMISSEMENTS ».

<sup>3</sup> Pour connaître les signes de déshydratation, voir la section ci-dessus intitulée « Vous devez communiquer immédiatement avec le médecin, le pharmacien ou l'infirmière du service d'oncologie si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes ci-après à n'importe quel moment après avoir reçu le traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ».

<sup>4</sup> Voir la section ci-dessus intitulée « INFECTION ».

<sup>5</sup> Voir la section ci-dessus intitulée « Vous devez communiquer immédiatement avec le médecin, le pharmacien ou l'infirmière du service d'oncologie si vous ressentez l'un ou l'autre des symptômes ci-après à n'importe quel moment après avoir reçu le traitement par l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ».

<sup>6</sup> Pour connaître les symptômes d'une crise cardiaque, voir la section ci-dessus intitulée « CRISE CARDIAQUE, ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU FORMATION D'UN CAILLOT DE SANG ».

<sup>7</sup> Pour connaître les symptômes d'un accident vasculaire cérébral, voir la section ci-dessus intitulée « CRISE CARDIAQUE, ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU FORMATION D'UN CAILLOT DE SANG ».

<sup>8</sup> Pour connaître les symptômes de la formation d'un caillot de sang (thromboembolie), voir la section ci-dessus intitulée « CRISE CARDIAQUE, ACCIDENT VASCULAIRE CÉRÉBRAL OU FORMATION D'UN CAILLOT DE SANG ».

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

## COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez l'IRINOTÉCAN POUR INJECTION à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C) à l'abri de la lumière. Il est recommandé de conserver la fiole dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation.

## Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer 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.*

## POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

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

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux consommateurs en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>); ou en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Par téléphone : 1-800-268-4127, poste 3;  
Par courriel : [druginfo@tevacanada.com](mailto:druginfo@tevacanada.com); ou  
Par télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :  
Teva Canada Limitée  
30 Novopharm Court  
Toronto (Ontario)  
Canada M1B 2K9  
[www.tevacanada.com](http://www.tevacanada.com)

Dernière révision : 4 novembre 2020