

## ANNEXE I

### RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

#### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**IRINOTECAN MEDAC 20 mg/mL, solution à diluer pour perfusion**

#### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté ..... 20 mg  
équivalent à irinotécan..... 17,33 mg

Pour 1 mL de solution à diluer pour perfusion.

Chaque flacon de 2 mL contient 40 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (40 mg/2 mL).

Chaque flacon de 5 mL contient 100 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (100 mg/5 mL).

Chaque flacon de 15 mL contient 300 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (300 mg/15 mL).

Chaque flacon de 25 mL contient 500 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (500 mg/25 mL).

Chaque flacon de 50 mL contient 1000 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (1000 mg/50 mL).

Excipients à effet notoire :

*Sorbitol (E420)*

Ce médicament contient 45 mg de sorbitol par mL.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

#### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide de couleur jaune.

pH 3,0 – 3,8.

#### 4. DONNEES CLINIQUES

##### 4.1. Indications thérapeutiques

IRINOTECAN MEDAC est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal avancé

- en monothérapie, après échec d'un traitement ayant comporté du 5-fluorouracile,
- en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour le stade avancé de leur maladie.

IRINOTECAN MEDAC en association avec le cétuximab est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFr) n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour une maladie métastatique ou après échec d'une chimiothérapie incluant de l'irinotécan.

IRINOTECAN MEDAC en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bévacicumab est indiqué en traitement de première ligne chez des patients présentant un carcinome métastatique du côlon ou du rectum.

IRINOTECAN MEDAC en association avec la capécitabine avec ou sans bévacicumab est indiqué en traitement de première ligne chez les patients présentant un carcinome colorectal métastatique.

## 4.2. Posologie et mode d'administration

L'utilisation de l'irinotécan doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de cytotoxiques et doit être uniquement administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Réservé à l'adulte.

### **Posologie**

*En monothérapie (chez les patients traités précédemment) :*

La posologie recommandée est de 350 mg/m<sup>2</sup> d'irinotécan administrés en perfusion intraveineuse de 30 à 90 minutes toutes les 3 semaines (voir rubriques 4.4 et 6.6).

*En association (chez les patients non traités précédemment) :*

L'efficacité et la tolérance de l'irinotécan en association avec le 5-fluorouracile (5-FU) et l'acide folinique (AF) ont été évaluées selon le schéma suivant (voir rubrique 5.1).

*Irinotécan et 5-FU/AF, schéma toutes les 2 semaines :*

La dose recommandée est de 180 mg/m<sup>2</sup> d'irinotécan une fois toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse de 30 à 90 minutes, suivie d'une perfusion d'acide folinique et de 5-fluorouracile.

Concernant la posologie et le mode d'administration du cétuximab administré concomitamment, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament. En général, la dose d'irinotécan utilisée est la même que celle administrée au cours des derniers cycles du précédent traitement à base d'irinotécan. L'irinotécan ne doit pas être administré moins d'une heure après la fin de la perfusion du cétuximab.

Concernant la posologie et le mode d'administration du bévacizumab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament.

### **Ajustements posologiques**

L'irinotécan doit être administré après récupération convenable de tous les effets indésirables, c'est à dire grade 0 ou 1 selon les critères du NCI CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*), et après disparition complète d'une diarrhée liée au traitement.

Avant chaque administration de traitement en perfusion, la dose d'irinotécan, et de 5-FU si nécessaire, devra être réduite en tenant compte des effets indésirables de plus haut grade observés lors de la perfusion précédente. Le traitement doit être retardé de 1 ou 2 semaines afin de permettre une récupération des effets indésirables liés au traitement.

La posologie de l'irinotécan, et/ou du 5-FU si nécessaire, devra être réduite de 15 à 20 % en cas de survenue des effets indésirables suivants :

- toxicité hématologique (neutropénie grade 4, neutropénie fébrile [neutropénie grade 3 – 4 et fièvre grade 2 – 4], thrombocytopénie et leucocytopénie [grade 4]).
- toxicité non hématologique (grade 3 – 4).

Les recommandations de modification de posologie du cétuximab administré en association avec l'irinotécan doivent être en accord avec le Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bévacizumab pour les modifications de posologie du bévacizumab administré en association avec irinotécan/5-FU/AF.

En association avec la capécitabine chez les patients âgés de 65 ans ou plus, une réduction de la posologie initiale de la capécitabine à 800 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour est recommandée, conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine. Se référer également aux recommandations concernant les modifications de posologie dans les associations thérapeutiques figurant dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine.

### **Durée du traitement**

Le traitement par irinotécan doit être poursuivi jusqu'à progression objective de la maladie ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

## Populations spécifiques

### *Patients présentant une insuffisance hépatique*

En monothérapie :

La bilirubinémie (jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]), chez les patients ayant un indice de performance OMS  $\leq 2$ , conditionne la posologie initiale d'irinotécan. Chez ces patients ayant une hyperbilirubinémie et un taux de prothrombine supérieur à 50 %, la clairance d'irinotécan est diminuée (voir rubrique 5.2), et le risque de toxicité hématologique est donc augmenté. Une surveillance hebdomadaire de la numération de la formule sanguine doit donc être réalisée chez ces patients.

- Chez les patients ayant une bilirubinémie inférieure ou égale à 1,5 fois la LSN, la dose recommandée d'irinotécan est de 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Chez les patients ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 fois la LSN, la dose recommandée d'irinotécan est de 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Les patients ayant une bilirubinémie supérieure à 3 fois la LSN ne doivent pas être traités avec l'irinotécan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

*En association :*

Il n'existe pas de données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique traités par irinotécan en association.

### *Patients présentant une insuffisance rénale*

Aucune étude n'ayant été réalisée dans cette population, l'utilisation de l'irinotécan n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Sujets âgés*

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez le sujet âgé. Toutefois, la dose doit être choisie avec prudence dans cette population, en raison de la fréquence plus importante d'altération des fonctions biologiques. Cette population demande une surveillance plus étroite (voir rubrique 4.4).

## **Mode d'administration**

Après dilution, la solution pour perfusion d'irinotécan doit être perfusée dans une veine périphérique ou centrale.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin et/ou occlusion intestinale (voir rubrique 4.4).
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Bilirubinémie > 3 fois la LSN (voir rubrique 4.4).
- Insuffisance médullaire sévère.
- Indice de performance de grade OMS > 2.
- Association avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).
- Vaccins vivants atténués (voir rubrique 4.5).

Pour les contre-indications supplémentaires du cétuximab ou du bévacizumab, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

## **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Etant donné la nature et la fréquence des effets indésirables, l'irinotécan ne sera prescrit dans les cas suivants qu'après avoir pesé les bénéfices attendus par rapport aux éventuels risques thérapeutiques:

- chez les patients présentant un facteur de risque, en particulier ceux dont l'indice de performance de grade OMS = 2.
- dans les rares cas où il est prévisible que le patient n'observera pas les recommandations de prise en charge des effets indésirables (nécessité d'un traitement antidiarrhéique immédiat et prolongé associé à une prise abondante de liquide dès la survenue de diarrhée tardive). Une surveillance stricte à l'hôpital est recommandée pour de tels patients.

Lorsque l'irinotécan est utilisé en monothérapie, il est habituellement prescrit selon un schéma d'administration toutes les 3 semaines. Cependant, un schéma d'administration hebdomadaire (voir rubrique 5.1) peut être envisagé chez des patients nécessitant un suivi plus rapproché ou qui ont un risque particulier de neutropénie sévère.

#### Diarrhée tardive

Les patients doivent être avertis du risque de diarrhée tardive survenant plus de 24 heures après l'administration de l'irinotécan et à tout moment avant le cycle suivant. En monothérapie, le délai médian d'apparition de la première selle liquide est de 5 jours après la perfusion d'irinotécan. En cas d'apparition de cet effet indésirable, les patients doivent prévenir rapidement leur médecin et débiter immédiatement un traitement adapté.

Le risque de diarrhée est augmenté chez les patients ayant reçu une radiothérapie abdomino-pelvienne antérieure, ceux ayant une hyperleucocytose initiale, ceux ayant un indice de performance de grade OMS  $\geq 2$  et chez les femmes. Si la diarrhée n'est pas traitée correctement, elle peut menacer le pronostic vital, particulièrement en cas de neutropénie concomitante.

Dès la première selle liquide, le patient doit boire abondamment des boissons contenant des électrolytes et débiter immédiatement un traitement antidiarrhéique approprié. Le traitement antidiarrhéique sera prescrit par le service irinotécan a été administré. A sa sortie de l'hôpital, le patient devra se procurer les médicaments prescrits afin de pouvoir traiter la diarrhée dès sa survenue. De plus, le patient doit informer son médecin ou le service ayant administré l'irinotécan de l'apparition de la diarrhée.

Le traitement antidiarrhéique actuellement recommandé consiste en de fortes doses de lopéramide (4 mg lors de la première prise puis 2 mg toutes les 2 heures). Ce traitement doit être poursuivi pendant 12 heures après la dernière selle liquide et ne doit pas être modifiée. En aucun cas le lopéramide ne doit être administré à cette posologie plus de 48 heures consécutives, en raison du risque d'iléus paralytique, ni pendant moins de 12 heures.

En plus du traitement antidiarrhéique, une antibiothérapie prophylactique à large spectre doit être administrée quand la diarrhée est associée à une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles  $< 500$  cellules/mm<sup>3</sup>).

En plus du traitement antibiotique, une hospitalisation est recommandée dans les cas suivants afin de contrôler la diarrhée :

- diarrhée accompagnée de fièvre,
- diarrhée sévère (demandant une réhydratation intraveineuse),
- diarrhée persistante 48 heures après l'initiation du traitement à forte dose de lopéramide.

Le lopéramide ne doit pas être administré à titre prophylactique, même chez des patients ayant présenté une diarrhée tardive lors des cures précédentes.

Chez les patients ayant présenté une diarrhée sévère, une réduction de la posologie est recommandée pour les cycles suivants (voir rubrique 4.2).

#### Hématologie

Au cours des essais cliniques, la fréquence des neutropénies de grades 3 et 4 du NCI CTC était significativement plus élevée chez les patients ayant reçu une radiothérapie pelvienne/abdominale antérieure que chez ceux qui n'en avaient pas reçu. Le risque de neutropénie de grade 3 ou 4 lors du premier cycle était également significativement plus élevé chez les patients dont le taux de bilirubine totale sérique à l'inclusion était supérieur ou égal à 1,0 mg/dL que chez les patients dont les taux étaient inférieurs à 1,0 mg/dL.

Une surveillance hebdomadaire de la formule sanguine est recommandée pendant le traitement par irinotécan. Les patients doivent être avertis du risque de neutropénie et de l'importance de la présence d'une fièvre. Une neutropénie fébrile (température  $> 38^{\circ}\text{C}$  et nombre de neutrophiles  $\leq 1\,000$  cellules/mm<sup>3</sup>) doit être traitée en urgence en milieu hospitalier par des antibiotiques à large spectre par voie intraveineuse.

Chez les patients ayant eu une toxicité hématologique sévère, une réduction de posologie est recommandée pour les administrations suivantes (voir rubrique 4.2).

Chez les patients ayant une diarrhée sévère, le risque d'infections et de toxicité hématologique est augmenté. Un hémogramme doit être réalisé en cas de diarrhées sévères.

### Insuffisance hépatique

Un bilan hépatique doit être réalisé avant la première administration et avant chaque cycle.

Une surveillance hebdomadaire de la numération sanguine doit être réalisée chez les patients ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 fois la LSN, en raison de la diminution de la clairance de l'irinotécan (voir rubrique 5.2) et donc de l'augmentation du risque d'hématotoxicité dans cette population. Chez les patients ayant une bilirubinémie > 3 fois la LSN, voir rubrique 4.3.

### Nausées et vomissements

Un traitement antiémétique prophylactique est recommandé avant chaque administration d'irinotécan. Des nausées et vomissements ont été fréquemment rapportés. Les patients chez lesquels des vomissements sont associés à une diarrhée tardive doivent être hospitalisés le plus rapidement possible pour être traités.

### Syndrome cholinergique aigu

En cas d'apparition d'un syndrome cholinergique aigu (défini par une diarrhée précoce et différents autres signes et symptômes tels que hypersudation, crampes abdominales, myosis et salivation), du sulfate d'atropine (0,25 mg par voie sous cutanée) doit être administré en dehors de ses contre-indications cliniques (voir rubrique 4.8).

Ces symptômes peuvent être observés pendant la perfusion d'irinotécan ou juste après ; ils seraient liés à l'activité anticholinestérasique de la molécule mère irinotécan. Ils devraient être plus fréquents aux fortes doses d'irinotécan.

Des précautions doivent être prises chez les patients asthmatiques. Chez les patients présentant un syndrome cholinergique aigu et sévère, l'utilisation du sulfate d'atropine à titre prophylactique est recommandée lors des administrations ultérieures d'irinotécan.

### Troubles respiratoires

Les cas de pathologie pulmonaire interstitielle avec infiltrats pulmonaires sont peu fréquents durant le traitement avec l'irinotécan. La pathologie pulmonaire interstitielle peut être fatale. Le risque de développement de pathologie pulmonaire interstitielle peut être favorisé par l'administration de médicaments pneumotoxiques, d'une radiothérapie et l'administration de facteurs de croissance. Chez les patients présentant des facteurs de risque, la survenue de symptômes respiratoires devra être étroitement surveillée avant et pendant le traitement par irinotécan.

### Extravasation

Bien que l'irinotécan ne soit pas un vésicant connu, il convient de veiller à éviter toute extravasation et de surveiller le point de perfusion afin de déceler d'éventuels signes d'inflammation. En cas de survenue d'une extravasation, il est recommandé de nettoyer le site et d'appliquer de la glace.

### Sujets âgés

En raison de la fréquence plus élevée d'altération des fonctions biologiques, en particulier de la fonction hépatique chez les personnes âgées, le choix de la posologie d'irinotécan doit être déterminé avec précaution dans cette population (voir rubrique 4.2).

### Maladie inflammatoire chronique intestinale et/ou occlusion intestinale

Ces patients ne doivent pas être traités par irinotécan avant la résolution de l'occlusion intestinale (voir rubrique 4.3).

### Patients avec fonction rénale altérée

Des augmentations de la créatininémie et de l'azote uréique sanguin ont été observées. Des cas d'insuffisance rénale aiguë se sont produits. Ces événements ont généralement été attribués à des complications d'infection ou à la déshydratation associée aux nausées, vomissements ou diarrhées. De rares cas de dysfonctionnement rénal dû au syndrome de lyse tumorale ont également été rapportés.

Aucune autre étude dans cette population n'a été faite (voir rubriques 4.2 et 5.2).

## Radiothérapie

Les patients ayant reçu une radiothérapie pelvienne/abdominale antérieure sont exposés à un risque plus élevé d'aplasie médullaire à la suite de l'administration d'irinotécan. Les médecins doivent se montrer prudents lors du traitement de patients ayant reçu une radiothérapie antérieure étendue (notamment lorsque > 25 % de la moelle osseuse ont été irradiés et dans les six semaines précédant le début du traitement par l'irinotécan). Un ajustement de la posologie peut être justifié dans cette population (voir rubrique 4.2).

## Troubles cardiaques

Des événements ischémiques myocardiques ont été observés après un traitement par l'irinotécan, principalement chez des patients présentant une maladie cardiaque sous-jacente ou d'autres facteurs de risque de maladie cardiaque, ou chez des patients ayant été soumis à une chimiothérapie cytotoxique antérieure (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, il conviendra d'exercer une surveillance étroite chez les patients présentant des facteurs de risque connus et de prendre les mesures nécessaires pour minimiser tous les facteurs de risque modifiables (par ex., tabac, hypertension et hyperlipidémie).

## Troubles vasculaires

Dans de rares cas, l'irinotécan a été associé à des événements thromboemboliques (embolie pulmonaire, thrombose veineuse et thrombose artérielle) chez des patients présentant plusieurs facteurs de risque en plus de la tumeur sous-jacente.

## Excipients

### Sorbitol

Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir été diagnostiqués avec une intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du sorbitol/fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent être mortels et doivent être contre-indiqués dans cette population, sauf nécessité clinique impérieuse et en l'absence de solution alternative.

L'historique détaillé des symptômes d'IHF doit être obtenu pour chaque patient avant de prescrire ce médicament.

### Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### Autres

De rares cas d'insuffisance rénale, d'hypotension ou d'hypovolémie ont été observés chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation associés à une diarrhée et/ou à des vomissements, ou à une septicémie.

Des mesures contraceptives doivent être prises pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

L'administration concomitante d'irinotécan avec un puissant inhibiteur (ex. kétoconazole) ou inducteur (ex. rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, millepertuis, apalutamide) du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) peut altérer le métabolisme de l'irinotécan et doit être évitée (voir rubrique 4.5).

## Patients présentant une activité réduite de l'UGT1A1 (Uridine diphosphate GlucuronosylTransférase 1A1)

Les patients présentant une activité réduite de l'UGT1A1, tels que les patients atteints du syndrome de Gilbert (par ex., homozygotes pour les variants UGT1A1\*28 ou \*6) ont un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée après un traitement par irinotécan. Ce risque s'accroît avec l'augmentation des doses d'irinotécan administrées. Bien qu'aucune réduction précise de la dose initiale n'ait été établie, une dose d'irinotécan réduite à l'instauration du traitement doit être envisagée pour les patients ayant une activité réduite de l'UGT1A1, en particulier les patients auxquels des doses > 180 mg/m<sup>2</sup> sont administrées ou les patients fragiles. Il convient de tenir compte des recommandations cliniques applicables pour la posologie recommandée dans cette population de patients. Les doses suivantes pourront être augmentées en fonction de la tolérance individuelle des

patients au traitement. Le génotypage de l'UGT1A1 peut être utilisé pour identifier les individus présentant un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée. L'utilité clinique du génotypage en pré-traitement est cependant incertaine dans la mesure où le polymorphisme d'UGT1A1 n'explique pas toutes les toxicités constatées avec le traitement par irinotécan (voir rubrique 5.2).

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Une interaction entre l'irinotécan et les agents bloquants neuromusculaires ne peut être exclue. Du fait de l'activité anticholinestérase de l'irinotécan, les effets bloquants neuromusculaires du suxaméthonium peuvent être prolongés et le blocage neuromusculaire de substances actives non dépolarisantes peut être antagonisé.

Une attention particulière est requise chez les patients recevant de façon simultanée des médicaments connus pour inhiber (ex. kétoconazole) le métabolisme de la substance active par le CYP3A4 :

Une étude a montré que la co-administration de kétoconazole en comparaison avec l'irinotécan administré seul entraînait une diminution de 87 % de l'AUC du métabolite oxydatif principal APC et une élévation de 109 % de l'AUC du SN-38.

Dans une étude pharmacocinétique avec un faible nombre de patients (n = 5) dans laquelle 350 mg/m<sup>2</sup> d'irinotécan a été co administré avec 900 mg de millepertuis (*Hypericum perforatum*), une baisse de 42 % des concentrations plasmatiques du SN-38, métabolite actif de l'irinotécan a été observée. Le millepertuis diminue les taux plasmatiques du SN-38. Le millepertuis ne doit donc pas être administré avec l'irinotécan (voir rubrique 4.3).

L'administration concomitante de 5-fluorouracile/acide folinique dans le schéma d'association ne modifie pas les paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan.

Sulfate d'atazanavir : l'administration concomitante de sulfate d'atazanavir, inhibiteur du CYP3A4 et de l'UGT1A1, est susceptible d'augmenter l'exposition systémique au SN-38, métabolite actif de l'irinotécan. Il est recommandé d'en tenir compte en cas d'administration concomitante de ces médicaments.

##### Interactions communes à tous les cytotoxiques

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. S'il est décidé de traiter le patient par AVK, l'indice thérapeutique étroit de ces anticoagulants et la grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité, auxquelles s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (rapport international normalisé).

##### Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Vaccins vivants atténués (par ex., vaccin contre la fièvre jaune): risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. L'administration concomitante durant le traitement par irinotécan et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement de chimiothérapie est contre-indiquée. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, cependant la réponse à ces vaccins peut être diminuée.

##### Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

L'administration concomitante d'irinotécan avec un inducteur du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) peut altérer le métabolisme de l'irinotécan et doit être évitée (voir rubrique 4.4).

Médicaments inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou de l'UGT1A1: (par ex. rifampicine, carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne ou apalutamide). Plusieurs études ont montré que l'administration concomitante de médicaments anticonvulsivants inducteurs du CYP3A4 (par. ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, apalutamide) entraînait une diminution de l'exposition à l'irinotécan, au SN-38 et au SN-38 glucuronidé et réduisait leurs effets pharmacodynamiques. Les effets de ces médicaments anticonvulsivants se traduisent par une diminution de 50 % ou plus des aires sous la courbe (AUC) du SN-38 et du SN-38 glucuronidé. En plus de l'induction des enzymes du cytochrome P450 3A, l'augmentation de la glucuronidation et de l'excrétion biliaire peut jouer un rôle sur la réduction de l'exposition à l'irinotécan et à ses métabolites. Encore avec phénytoïne : risque d'exacerbation des convulsions en raison de la diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par les substances cytotoxiques.

### **Associations à prendre en compte**

Ciclosporine, tacrolimus : immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

L'influence du cétuximab sur le profil de tolérance de l'irinotécan, et vice versa, n'a pas été mise en évidence.

Dans une étude, les concentrations d'irinotécan étaient similaires chez les patients recevant irinotécan/5-FU/AF seuls et en association avec le bévacizumab. Les concentrations de SN-38 (métabolite actif de l'irinotécan) ont été analysées chez un sous-groupe de patients (environ 30 par bras de traitement). Les concentrations en SN-38 étaient en moyenne 33 % plus élevées chez les patients recevant irinotécan/5-FU/AF en association avec bévacizumab comparé à ceux recevant irinotécan/5-FU/AF seul. En raison d'une forte variabilité inter patients et d'un échantillonnage limité, il n'est pas certain que l'augmentation des taux de SN-38 observée était due au bévacizumab. L'incidence d'effets indésirables de type diarrhées et leucocytopénie a été légèrement plus élevée. Un nombre plus élevé de réductions posologiques en irinotécan a été rapporté chez les patients recevant de l'irinotécan/5-FU/AF en association avec le bévacizumab.

Les patients ayant présenté une diarrhée sévère, une leucocytopénie ou une neutropénie avec le bévacizumab et irinotecan en association doivent avoir une modification de posologie d'irinotecan comme décrit dans la rubrique 4.2.

Les résultats d'un essai consacré aux interactions médicamenteuses n'ont pas montré d'effet significatif du bévacizumab sur la pharmacocinétique de l'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38. Cependant, cela n'exclut pas la possibilité que leurs toxicités soient accrues en raison de leurs propriétés pharmacologiques.

### **Autre association**

Agents antinéoplasiques (notamment la flucytosine comme promédicament du 5-fluorouracile)

Les effets indésirables de l'irinotécan, tels que la myélosuppression, peuvent être exacerbés par d'autres agents antinéoplasiques ayant un profil d'effets indésirables similaire.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'irinotécan chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Aussi, au vu des résultats des études menées chez l'animal et du mécanisme d'action de l'irinotécan, l'irinotécan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'irinotécan. Dans chaque cas, les bénéfices du traitement doivent être mis en balance avec le risque possible pour le fœtus (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### **Contraception chez les hommes et les femmes**

Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement, et ce jusqu'à 1 mois et 3 mois respectivement après l'arrêt du traitement.

### **Allaitement**

Chez les rats qui allaitent, l'irinotécan marqué au C<sup>14</sup> a été détecté dans le lait. Il n'existe pas de données relatives au passage de l'irinotécan dans lait maternel humain. En conséquence, en raison du risque potentiel de manifestations indésirables chez le nourrisson, l'irinotécan est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

### **Fertilité**

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet de l'irinotécan sur la fertilité chez l'homme. Chez l'animal, des effets indésirables de l'irinotécan sur la fertilité de la progéniture ont été mis en évidence (voir rubrique 5.3).

## **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Les patients doivent être avertis du risque potentiel de vertiges ou de troubles visuels pouvant se produire dans les 24 heures suivant l'administration d'irinotécan et doivent éviter de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines si de tels symptômes apparaissent.



## 4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique concernent l'irinotécan. Aucune influence du cétuximab sur le profil de tolérance de l'irinotécan, et *vice versa*, n'a été mis en évidence. En association avec le cétuximab, d'autres effets indésirables ont été rapportés, et étaient ceux attendus avec le cétuximab (comme une éruption acnéiforme chez 88 % des patients). Pour les effets indésirables de l'irinotécan en association avec le cétuximab, se référer aussi au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Pour avoir des informations sur les effets indésirables de l'association avec le bévacizumab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bévacizumab.

Les effets indésirables notifiés chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan, en plus de ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou observés à une fréquence supérieure comparée à la capécitabine en monothérapie sont : très fréquents, tous grades : thrombose / embolie ; fréquents, tous grades : réaction d'hypersensibilité, ischémie cardiaque / infarctus ; fréquents, grades 3 et 4 : neutropénie fébrile.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine pour des informations complètes sur les effets indésirables de ce médicament.

Les effets indésirables de grade 3 et de grade 4 notifiés chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan et le bévacizumab, en plus de ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou observés à une fréquence supérieure comparée à la capécitabine en monothérapie sont : fréquents, grades 3 et 4 : neutropénie, thrombose / embolie, hypertension, et ischémie cardiaque / infarctus. Se référer aux Résumés des caractéristiques du produit de la capécitabine et du bévacizumab pour des informations complètes sur les effets indésirables de ces médicaments.

Les effets indésirables suivants, considérés comme possiblement ou probablement liés à l'administration d'irinotécan, ont été rapportés chez 765 patients recevant la dose recommandée de 350 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie et chez 145 patients traités par irinotécan en association avec le 5-FU/AF toutes les 2 semaines à la dose recommandée de 180 mg/m<sup>2</sup>.

Les effets indésirables dose limitants les plus fréquents ( $\geq 1/10$ ) d'irinotécan sont une diarrhée tardive (survenant plus de 24 heures après l'administration) et des anomalies hématologiques notamment une neutropénie, une anémie et une thrombocytopénie.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables ont été résumés dans le tableau suivant selon la convention de fréquence MedDRA. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante.

Très fréquent :	$\geq 1/10$
Fréquent :	$\geq 1/100, < 1/10$
Peu fréquent :	$\geq 1/1\ 000, < 1/100$
Rare :	$\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$
Très rare :	$< 1/10\ 000$
Fréquence indéterminée	ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"><li>• Une insuffisance rénale, une hypotension ou une insuffisance cardiovasculaire ont été observés chez des patients atteints d'une septicémie</li></ul>
Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"><li>• Infections fongiques (par exemple, pneumonie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>, aspergillose bronchopulmonaire, candidose systémique)</li><li>• Infections virales (par exemple, zona, grippe, réactivation de l'hépatite B, colite à cytomégalovirus)</li></ul>
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"><li>• Neutropénie (réversible et non cumulative)</li><li>• Anémie</li><li>• Thrombocytopénie en cas de traitement en association</li><li>• Épisodes infectieux en cas de monothérapie</li></ul>

<b>Classe de systèmes d'organes</b>	
<b>Fréquence</b>	<b>Effets indésirables</b>
Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neutropénie fébrile</li> <li>• Épisodes infectieux en cas de traitement en association</li> <li>• Épisodes infectieux associés à une neutropénie sévère ayant entraîné trois cas de décès</li> <li>• Thrombocytopénie en cas de monothérapie</li> </ul>
Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un cas de thrombocytopénie périphérique avec développement d'anticorps anti-plaquettes a été rapporté.</li> </ul>
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions allergiques légères</li> </ul>
Rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes</li> </ul>
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Syndrome de lyse tumorale</li> </ul>
Affections du système nerveux	
Très rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles transitoires de l'élocution</li> </ul>
Affections cardiaques	
Rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension pendant ou après la perfusion</li> </ul>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pneumopathie interstitielle avec infiltrats pulmonaires</li> <li>• Effets précoces, tels que dyspnée</li> </ul>
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrhée tardive sévère</li> <li>• Nausées et vomissements sévères en cas de monothérapie</li> </ul>
Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nausées et vomissements sévères en cas d'association</li> <li>• Épisodes de déshydratation (associés aux diarrhées et/ou de vomissements)</li> <li>• Constipation due à l'irinotécan et/ou au lopéramide</li> </ul>
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colite pseudomembraneuse (un cas à <i>Clostridium difficile</i> confirmé par bactériologie)</li> <li>• Insuffisance rénale, hypotension ou collapsus cardiovasculaire résultant de la déshydratation associée aux diarrhées et/ou vomissements</li> <li>• Occlusion intestinale, iléus, hémorragies gastro-intestinales</li> </ul>
Rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colite, incluant typhlite, colite ischémique et ulcéreuse</li> <li>• Perforation intestinale</li> <li>• Autres effets bénins incluant anorexie, douleur abdominale et mucosité</li> <li>• Pancréatite symptomatique ou asymptomatique</li> </ul>
Affections hépatobiliaires	
Fréquence indéterminée	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stéatose hépatique</li> <li>• stéatohépatite</li> </ul>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopécie (réversible)</li> </ul>
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions cutanées bénignes</li> </ul>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets précoces, tels que contractions musculaires ou crampes et paresthésie</li> </ul>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre en l'absence d'infection et sans neutropénie sévère concomitante en cas de monothérapie</li> </ul>

Classe de systèmes d'organes	
Fréquence	Effets indésirables
Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fièvre en l'absence d'infection et sans neutropénie sévère concomitante en cas de traitement en association</li> <li>• Syndrome cholinergique aigu sévère transitoire (les principaux symptômes ont été définis comme une diarrhée précoce accompagnée et différents autres symptômes tels que douleur abdominale, conjonctivite, rhinite, hypotension, vasodilatation, hypersudation, frissons, malaise, vertige, troubles visuels, myosis, larmoiements et hypersalivation).</li> <li>• Asthénie</li> </ul>
Peu fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions au site de perfusion</li> </ul>
Investigations	
Très fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En association, des élévations transitoires (grade 1 et 2) des taux sériques des transaminases, de phosphatase alcaline ou de bilirubine, ont été observées en l'absence de métastases hépatiques évolutives</li> </ul>
Fréquent	<ul style="list-style-type: none"> <li>• En monothérapie des élévations transitoires et légères à modérées des taux sériques de transaminases, de phosphatase alcaline ou de bilirubine, ont été observées en l'absence de métastases hépatiques évolutives</li> <li>• En association : élévation transitoire (grade 3) de la bilirubine sérique</li> <li>• Augmentations transitoires et légères à modérées des taux sériques de la créatinine</li> </ul>
Rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokaliémie et hyponatrémie</li> </ul>
Très rare	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elévation des taux d'amylase et/ou de lipase</li> </ul>

#### Infections et infestations

Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou d'insuffisance cardio-vasculaire ont été observés chez des patients atteints d'infection systémique grave.

#### Atteintes hématologiques

La neutropénie constitue une toxicité dose-limitante. La neutropénie était réversible et non cumulative; le délai médian d'apparition du nadir était de 8 jours que ce soit en monothérapie ou en association.

En monothérapie :

Une neutropénie a été observée chez 78,7 % des patients et a été sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm<sup>3</sup>) chez 22,6 % des patients. Parmi les cycles évaluable, 18 % se sont compliqués d'une neutropénie < 1 000 cellules/mm<sup>3</sup> dont 7,6 % d'une neutropénie < 500 cellules/mm<sup>3</sup>.

Une récupération totale était en général atteinte au 22<sup>e</sup> jour.

Une fièvre accompagnée d'une neutropénie sévère a été rapportée chez 6,2 % des patients et dans 1,7 % des cycles.

Des épisodes infectieux sont survenus chez environ 10,3 % des patients (2,5 % des cycles) et ont été associés à une neutropénie sévère chez environ 5,3 % des patients (1,1 % des cycles) et ont entraîné deux décès.

Une anémie a été rapportée chez environ 58,7 % des patients (8 % avec une hémoglobine < 8 g/dL et 0,9 % avec une hémoglobine < 6,5 g/dL).

Une thrombocytopénie (< 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>) a été observée chez 7,4 % des patients et 1,8 % des cycles dont 0,9 % des patients avec des plaquettes ≤ 50 000/mm<sup>3</sup>, soit 0,2 % des cycles.

Presque tous les patients ont normalisé leur numération plaquettaire le 22<sup>e</sup> jour.

En association :

Une neutropénie a été observée chez 82,5 % des patients et a été sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm<sup>3</sup>) chez 9,8 % des patients.

Parmi les cycles évaluable, 67,3 % se sont compliqués d'une neutropénie < 1 000 cellules/mm<sup>3</sup> dont 2,7 % d'une neutropénie < 500 cellules/mm<sup>3</sup>.

Une récupération totale était en général atteinte dans les 7 à 8 jours.

Une fièvre accompagnée d'une neutropénie sévère a été rapportée chez 3,4 % des patients et dans 0,9 % des cycles.

Des épisodes infectieux sont survenus chez environ 2 % des patients (0,5 % des cycles) et ont été associés à une neutropénie sévère chez environ 2,1 % des patients (0,5 % des cycles) et ont entraîné un décès dans un cas.

Une anémie a été rapportée chez environ 97,2 % des patients (2,1 % avec une hémoglobine < 8 g/dL).

Une thrombocytopénie (< 100 000 cellules/mm<sup>3</sup>) a été observée chez 32,6 % des patients et 21,8 % des cycles. Aucune thrombocytopénie sévère (< 50 000 cellules/mm<sup>3</sup>) n'a été observée.

Un cas de thrombocytopénie périphérique avec anticorps antiplaquettes a été rapporté dans l'expérience clinique obtenue après la mise sur le marché.

#### Affections du système immunitaire

Des réactions allergiques d'intensité légère et peu fréquentes, et de rares cas de réactions de type anaphylactique/anaphylactoïde ont été rapportés.

#### Affections du système nerveux

De très rares cas de troubles du langage transitoires associés aux perfusions d'irinotécan ont été rapportés après la mise sur le marché.

#### Affections cardiaques

De rares cas d'hypertension pendant ou après la perfusion ont été rapportés.

#### Affections respiratoires

Les cas de pathologie pulmonaire interstitielle avec infiltrats pulmonaires sont peu fréquents au cours du traitement par l'irinotécan. Des effets précoces tels que dyspnée ont été rapportés (voir rubrique 4.4).

#### Affections gastro-intestinales

##### *Diarrhée tardive*

La diarrhée tardive (survenant plus de 24 heures après l'administration) constitue une toxicité dose-limitante de l'irinotécan.

En monothérapie :

Une diarrhée sévère a été observée chez 20 % des patients qui ont suivi les recommandations de prise en charge de la diarrhée. Une diarrhée sévère est retrouvée dans 14 % des cycles évaluable. Le délai médian d'apparition de la première selle liquide était de 5 jours après la perfusion d'irinotécan.

En association :

Une diarrhée sévère a été observée chez 13,1 % des patients qui ont suivi les recommandations de prise en charge de la diarrhée. Une diarrhée sévère est retrouvée dans 3,9 % des cycles évaluable.

De rares cas de colite pseudomembraneuse ont été rapportés, dont un cas avec une documentation bactériologique (*Clostridium difficile*).

##### *Nausées et vomissements*

En monothérapie :

Des nausées et vomissements sévères ont été observés chez environ 10 % des patients ayant reçu un traitement antiémétique.

En association :

Une incidence moindre des nausées et vomissements sévères a été observée (respectivement 2,1 % et 2,8 % des patients).

##### *Déshydratation*

Des épisodes de déshydratation généralement associés à une diarrhée et/ou des vomissements ont été rapportés.

De rares cas d'insuffisance rénale, d'hypotension ou d'insuffisance cardio-vasculaire ont été observés chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation associés à une diarrhée et/ou à des vomissements.

#### *Autres affections gastro-intestinales*

Une constipation relative à l'irinotécan et/ou au lopéramide a été observée :

- en monothérapie : chez moins de 10 % des patients.
- en association : chez 3,4 % des patients.

De rares cas d'occlusion intestinale, d'iléus ou d'hémorragie gastro-intestinale et de rares cas de colites, incluant des typhlites, des colites ischémiques et ulcéreuses ont été rapportés. De rares cas de perforations intestinales ont été rapportés. D'autres effets peu sévères incluant anorexie, douleurs abdominales et mucosité ont été également observés.

De rares cas de pancréatite symptomatique ou asymptomatique liés au traitement par irinotécan ont été observés.

#### Affections hépatobiliaires

Des cas de stéatose hépatique et de stéatohépatite ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance (les fréquences ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles).

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

L'alopecie est très fréquente et réversible. Des réactions cutanées d'intensité légère ont été rapportées peu fréquemment.

#### Affections musculo-squelettiques

Des effets précoces tels que contraction musculaire ou crampes et paresthésies ont été rapportés.

#### Troubles généraux et anomalies au site de perfusion

##### *Syndrome cholinergique aigu*

Un syndrome cholinergique aigu sévère transitoire a été observé chez 9 % des patients traités par monothérapie et chez 1,4 % des patients traités par association. Les principaux symptômes étaient définis par une diarrhée précoce et un ensemble de symptômes tels que douleur abdominale, conjonctivite, rhinite, hypotension, vasodilatation, hypersudation, frissons, malaise, vertige, troubles visuels, myosis, larmolement et hypersalivation survenant pendant ou dans les 24 heures suivant la perfusion d'irinotécan. Ces symptômes disparaissent après administration d'atropine (voir rubrique 4.4).

L'asthénie a été sévère chez moins de 10 % des patients traités par monothérapie et chez 6,2 % des patients traités par association. L'imputabilité à l'irinotécan n'est pas clairement établie. Une fièvre isolée non accompagnée d'infection ou de neutropénie sévère est survenue chez 12 % des patients traités par monothérapie et chez 6,2 % des patients traités par association.

Des réactions légères au site de perfusion ont été rapportées peu fréquemment.

#### Investigations

##### *Examens biologiques*

En monothérapie, une augmentation transitoire légère à modérée des taux sériques soit des transaminases, soit de la phosphatase alcaline, soit de la bilirubine a été observée respectivement chez 9,2 %, 8,1 % et 1,8 % des patients, en l'absence de métastases hépatiques évolutives.

Une augmentation transitoire légère à modérée des taux sériques de créatinine a été observée chez 7,3 % des patients.

En association, une élévation sérique transitoire (grades 1 et 2) de l'ALAT, de l'ASAT, de la phosphatase alcaline ou de la bilirubine a été observée chez 15 %, 11 %, 11 % et 10 % des patients respectivement, en l'absence de métastases hépatiques évolutives. Des grades 3 transitoires ont été observés chez 0 %, 0 %, 0 % et 1 % des patients respectivement. Aucun grade 4 n'a été observé.

Dans de très rares cas, une élévation de l'amylase et/ou de la lipase a été rapportée.

De rares cas d'hypokaliémie et d'hyponatrémie principalement liées à une diarrhée et à des vomissements ont été rapportés.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

#### **4.9. Surdosage**

Des cas de surdosage pouvant être fatals à des doses supérieures approximativement à deux fois la dose thérapeutique recommandée, ont été rapportés. Les effets indésirables les plus significatifs rapportés étaient une neutropénie sévère et une diarrhée sévère.

Il n'existe aucun antidote connu à l'irinotécan. Un traitement symptomatique de soutien intensif doit être mis en place pour prévenir la déshydratation causée par la diarrhée et pour traiter les éventuelles complications infectieuses.

### **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs topoisomérase 1 (TOP1), code ATC : L01CE02.**

#### **Mécanisme d'action**

L'irinotécan est un dérivé hémisynthétique de la camptothécine. Il s'agit d'un agent antinéoplasique qui agit comme inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I. Il est métabolisé par la carboxylestérase dans la plupart des tissus en SN-38, qui s'est révélé plus actif que l'irinotécan sur la topoisomérase I purifiée et plus cytotoxique sur plusieurs lignées de cellules tumorales murines et humaines. L'inhibition de l'ADN topoisomérase I par l'irinotécan ou le SN-38 induit des lésions simple brin de l'ADN qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et qui sont responsables de l'activité cytotoxique. Cette activité cytotoxique est fonction du temps et elle est spécifique de la phase S.

*In vitro*, l'irinotécan et le SN-38 ne sont pas significativement reconnus par la P-glycoprotéine MDR et exercent des effets cytotoxiques sur des lignées cellulaires résistantes à la doxorubicine et à la vinblastine.

De plus, l'irinotécan possède un large spectre d'activité antitumorale *in vivo* sur des modèles tumoraux murins (adénocarcinome du canal pancréatique P03, adénocarcinome mammaire MA16/C, adénocarcinomes coliques C38 et C51), et sur des xénogreffes humaines (adénocarcinome colique Co-4, adénocarcinome mammaire Mx-1, adénocarcinomes gastriques ST-15 et SC-16). L'irinotécan est également actif sur des tumeurs exprimant la P-glycoprotéine MDR (leucémies P388 résistantes à la vincristine et à la doxorubicine).

#### **Effets pharmacodynamiques**

Le principal effet pharmacologique de l'irinotécan non lié à son activité antitumorale, est l'inhibition de l'acétylcholinestérase.

#### **Efficacité et sécurité clinique**

##### ***Traitement associé en première ligne du cancer colorectal métastatique***

*En association avec l'acide folinique et le 5-fluorouracile*

Une étude de phase III a été menée chez 385 patients atteints de cancer colorectal métastatique non préalablement traités et recevant soit un schéma d'administration toutes les 2 semaines (voir rubrique 4.2), soit un schéma d'administration hebdomadaire. Dans le schéma toutes les 2 semaines, au jour 1, l'administration d'irinotécan à 180 mg/m<sup>2</sup> une fois toutes les 2 semaines est suivie d'une perfusion d'acide folinique (200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 2 heures) et de 5-fluorouracile (400 mg/m<sup>2</sup> en bolus intraveineux suivi par 600 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 22 heures). Au jour 2, l'acide folinique et le 5-fluorouracile sont administrés aux mêmes doses et selon le même schéma. Dans le schéma hebdomadaire, l'administration d'irinotécan à 80 mg/m<sup>2</sup> est suivie d'une

perfusion d'acide folinique (500 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 2 heures) puis de 5-fluorouracile (2 300 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 24 heures) pendant 6 semaines.

Dans l'étude de traitement en association avec les deux schémas décrits ci-dessus, l'efficacité de l'irinotécan a été évaluée chez 198 patients traités.

	Régime d'association (n = 198)		Schéma hebdomadaire (n = 50)		Schéma toutes les 2 semaines (n = 148)	
	Irinotécan + 5-FU/AF	5-FU/AF	Irinotécan + 5-FU/AF	5-FU/AF	Irinotécan + 5-FU/AF	5-FU/AF
Taux de réponse [%]	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
valeur de p	< 0,001		0,045		0,005	
Temps médian jusqu'à progression [mois]	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
valeur de p	< 0,001		NS		0,001	
Durée médiane de réponse [mois]	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
valeur de p	NS		0,043		NS	
Durée médiane de réponse et de stabilisation [mois]	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
valeur de p	< 0,001		NS		0,003	
Temps médian jusqu'à échec du traitement [mois]	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
valeur de p	0,0014		NS		< 0,001	
Survie médiane [mois]	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
valeur de p	0,028		NS		0,041	

\* population par protocole : 5-FU = 5-fluorouracile ; AF = acide folinique ; NS = non significatif

Dans le schéma hebdomadaire, l'incidence des diarrhées sévères était de 44,4 % chez les patients traités par irinotécan en association avec 5-FU/AF et de 25,6 % chez les patients traités par 5-FU/AF seul. L'incidence des neutropénies sévères (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm<sup>3</sup>) était de 5,8 % chez les patients traités par irinotécan en association avec 5-FU/AF et 2,4 % chez les patients traités par 5-FU/AF seul.

De plus, le temps médian de détérioration définitive de l'indice de performance était significativement plus long dans le groupe irinotécan en association que dans le groupe 5-FU/AF seul (p = 0,046).

La qualité de vie a été évaluée dans cette étude de phase III à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. Le délai jusqu'à la détérioration définitive a été constamment plus long dans les groupes irinotécan. L'évolution du score global de Qualité de vie a été légèrement meilleure dans le groupe irinotécan en association, bien que non significative, montrant que l'irinotécan en association est efficace sans affecter la qualité de vie.

#### *En association avec le bévacicumab*

Une étude de phase III randomisée en double aveugle, activement contrôlé, a évalué le bévacicumab en association avec irinotécan/5-FU/AF comme traitement de première ligne pour le carcinome métastatique du côlon ou du rectum (étude AVF2107g). L'addition du bévacicumab à l'association irinotécan/5-FU/AF a résulté en une augmentation statistiquement significative de la survie globale. Le bénéfice clinique, tel que mesuré par la survie globale, a été observé dans tous les sous-groupes de patients prédéfinis, incluant ceux définis par l'âge, le sexe, l'indice de performance, la localisation de la

tumeur primaire, le nombre d'organes impliqués et la durée de la maladie métastatique. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bévacizumab.

Les résultats d'efficacité de l'étude AVF2107g sont résumés dans le tableau suivant :

	Groupe 1 Irinotécan/5-FU/AF/placebo	Groupe 2 Irinotécan/5-FU/AF/bévacizumab <sup>a</sup>
Nombre de patients	411	402
Survie globale		
<i>Temps médian [mois]</i>	15,6	20,3
<i>Intervalle de confiance à 95 %</i>	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
<i>Hazard ratio <sup>b</sup></i>		0,660
<i>valeur de p</i>		0,00004
Survie sans progression		
<i>Temps médian [mois]</i>	6,2	10,6
<i>Hazard ratio <sup>b</sup></i>		0,54
<i>valeur de p</i>		< 0,0001
Taux de réponse globale		
<i>Taux [%]</i>	34,8	44,8
<i>Intervalle de confiance à 95 %</i>	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
<i>valeur de p</i>		0,0036
Durée de réponse		
<i>Temps médian [mois]</i>	7,1	10,4
<i>25–75<sup>e</sup> percentile [mois]</i>	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

<sup>a</sup> 5 mg/kg toutes les 2 semaines ; <sup>b</sup> Par rapport au groupe témoin.

*En association avec le cétuximab*

EMR 62 202-013 : cette étude randomisée, menée chez des patients atteints de cancer colorectal métastatique n'ayant pas reçu de traitement préalable pour leur maladie métastatique, a comparé l'association du cétuximab et de l'irinotécan plus une perfusion de 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/AF) (599 patients) avec cette même chimiothérapie en monothérapie (599 patients). Sur l'ensemble de la population des patients pour lesquels le statut du gène KRAS était évaluable, 64 % présentaient des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage.

Les données d'efficacité générées par ces études sont résumées dans le tableau suivant :

Variable/statistique	Population totale		Population avec gène KRAS de type sauvage	
	Cétuximab plus FOLFIRI (N = 599)	FOLFIRI (N = 599)	Cétuximab plus FOLFIRI (N = 172)	FOLFIRI (N = 176)
<b>ORR</b>				
<i>IC 95 %</i>	46,9 (42,9-51,0)	38,7 (34,8-42,8)	59,3 (51,6-66,7)	43,2 (35,8-50,9)
<i>Valeur de p</i>	0,0038		0,0025	
<b>PFS</b>				
<i>Hazard ratio (IC 95 %)</i>	0,85 (0,726-0,998)		0,68 (0,501-0,934)	



Valeur de p	0,0479	0,0167
IC = intervalle de confiance, FOLFIRI = irinotécan plus perfusion de 5-FU/AF, ORR = objective response rate, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), PFS = progression-free survival time, durée de survie sans progression		

#### En association avec la capécitabine

Les données d'une étude clinique de phase III (CAIRO) randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine à la dose initiale de 1 000 mg/m<sup>2</sup> pendant 2 semaines toutes les 3 semaines en association à l'irinotécan dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. 820 patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement séquentiel (n = 410), soit une association de traitement (n = 410). Le traitement séquentiel se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1 250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours), de deuxième ligne par l'irinotécan (350 mg/m<sup>2</sup> au jour 1) et de troisième ligne par l'association de la capécitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) à l'oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> au jour 1). Le traitement en association se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) associé à l'irinotécan (250 mg/m<sup>2</sup> au jour 1) (XELIRI) et de seconde ligne par la capécitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) plus oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> au jour 1). Tous les cycles de traitement étaient administrés à des intervalles de 3 semaines. En traitement de première ligne, la survie médiane sans progression dans la population en intention de traiter était de 5,8 mois (IC 95 % : 5,1-6,2 mois) pour la capécitabine en monothérapie et de 7,8 mois (IC 95 % : 7,0-8,3 mois) pour XELIRI (p = 0,0002).

Les données issues d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase II (AIO KRK 0604) multicentrique, randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine à la posologie initiale de 800 mg/m<sup>2</sup> pendant 2 semaines toutes les 3 semaines en association à l'irinotécan et au bévacizumab dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique.

115 patients ont été randomisés pour recevoir la capécitabine associée à l'irinotécan (XELIRI) et au bévacizumab : capécitabine (800 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines suivies d'une période sans traitement de 7 jours), irinotécan (200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes le jour 1 toutes les 3 semaines) et bévacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes le jour 1 toutes les 3 semaines). Un total de 118 patients a été randomisé pour recevoir un traitement par capécitabine associée à l'oxaliplatine et au bévacizumab : capécitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines suivies d'une période sans traitement de 7 jours), oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures au jour 1 toutes les 3 semaines) et bévacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes le jour 1 toutes les 3 semaines).

La survie sans progression à 6 mois dans la population en intention de traiter était de 80 % (XELIRI plus bévacizumab) *versus* 74 % (XELOX plus bévacizumab). Le taux de réponse globale (réponses complète et partielle) était de 45 % (XELOX plus bévacizumab) *versus* 47 % (XELIRI plus bévacizumab).

#### En monothérapie dans le traitement de deuxième ligne du cancer colorectal métastatique

Des essais cliniques de phase II/III ont été conduits chez plus de 980 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec d'un traitement antérieur par 5-FU et traités toutes les 3 semaines. L'efficacité antitumorale de l'irinotécan a été évaluée chez 765 patients en progression documentée sous 5-FU à l'entrée dans l'essai.

Essais de phase III	Irinotécan versus soins palliatifs			Irinotécan versus 5-fluorouracile (5-FU)		
	Irinotécan	Soins palliatifs	Valeur de p	Irinotécan	5-FU	Valeur de p
Nombre de patients	183	90		127	129	
Survie sans progression à 6 mois (%)	NA	NA		33,5	26,7	0,03
Survie à 1 an (%)	36,2	13,8	0,0001	44,8	32,4	0,0351
Survie médiane (mois)	9,2	6,5	0,0001	10,8	8,5	0,0351
NA = non applicable						

Dans les essais de phase II, réalisés chez 455 patients traités par le schéma d'administration toutes les 3 semaines, la survie sans progression à 6 mois a été de 30 % et la survie médiane de 9 mois. Le temps médian jusqu'à progression était de 18 semaines.

De plus, des essais de phase II, non comparatifs, ont été réalisés chez 304 patients traités avec un schéma d'administration hebdomadaire, à la dose de 125 mg/m<sup>2</sup>, en perfusion intraveineuse de 90 minutes, pendant 4 semaines consécutives suivies de 2 semaines de repos. Dans ces essais, le temps médian jusqu'à progression était de 17 semaines et la survie médiane était de 10 mois.

Un profil de sécurité similaire à celui du schéma toutes les 3 semaines a été observé avec le schéma hebdomadaire chez les 193 patients ayant débuté le traitement à la dose de 125 mg/m<sup>2</sup>. Le délai médian d'apparition de la première selle liquide était de 11 jours.

#### *En association avec le cétuximab après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan*

L'efficacité du cétuximab en association avec l'irinotécan a été étudiée dans deux études cliniques. Au total, 356 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR, après échec récent d'un traitement cytotoxique à base d'irinotécan et ayant un indice de performance de Karnofsky d'au moins 60 %, mais dont la majorité avait un indice de performance de Karnofsky  $\geq$  80 %, ont reçu l'association.

EMR 62 202-007 : cette étude randomisée a comparé l'association du cétuximab et de l'irinotécan (218 patients) avec le cétuximab en monothérapie (111 patients).

IMCL CP02-9923 : cette étude à un bras, ouverte, a étudié l'association chez 138 patients.

Les données d'efficacité générées par ces études sont résumées dans le tableau suivant.

Étude	n	ORR		DCR		PFS (mois)		OS (mois)	
		n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	Médiane	IC 95 %	Médiane	IC 95 %
<b>Cétuximab + irinotécan</b>									
EMR 62 202-007	218	50 (22,9)	17,5-29,1	121 (55,5)	48,6-62,2	4,1	2,8-4,3	8,6	7,6-9,6
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7-22,3	84 (60,9)	52,2-69,1	2,9	2,6-4,1	8,4	7,2-10,3
<b>Cétuximab</b>									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7-18,1	36 (32,4)	23,9-42,0	1,5	1,4-2,0	6,9	5,6-9,1
DCR = <i>disease control rate</i> , taux de contrôle de la maladie (patients avec réponse complète, réponse partielle ou stabilisation de la maladie pendant au moins 6 semaines), IC = intervalle de confiance, ORR = <i>objective response rate</i> , taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), OS = <i>overall survival time</i> , durée de survie globale, PFS = <i>progression-free survival</i> , durée de survie sans progression									

L'efficacité de l'association du cétuximab et de l'irinotécan était supérieure à celle du cétuximab en monothérapie en termes de taux de réponses objectives (ORR), de taux de contrôle de la maladie (DCR) et de survie sans progression (PFS). Dans l'essai clinique randomisé, aucun effet sur la durée de survie globale n'a été démontré (*Hazard ratio* 0,91 ;  $p = 0,48$ ).

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### **Distribution**

*In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques de l'irinotécan et du SN-38 était d'environ 65 % et 95 %, respectivement.

L'équilibre de masse et les études de métabolisme avec du médicament marqué C<sup>14</sup> ont montré que plus de 50 % de la dose d'irinotécan administrée par voie intraveineuse est excrétée sous forme inchangée, dont 33 % principalement dans les fèces via la bile et 22 % dans les urines.

## **Biotransformation**

Deux voies métabolisent chacune au moins 12 % de la dose :

- l'hydrolyse par carboxylestérase avec formation du métabolite actif SN-38. Le SN-38 étant principalement éliminé par glucuronidation, puis par excrétion biliaire et rénale (moins de 0,5 % de la dose d'irinotécan). Le SN-38 glucuronidé est par la suite probablement hydrolysé dans l'intestin.
- Les oxydations dépendantes des enzymes du cytochrome P450 3A aboutissant à l'ouverture extérieure du noyau pipéridine avec formation d'APC (dérivé de l'acide aminopentanoïque) et de NPC (dérivé de l'amine primaire) (voir rubrique 4.5).

L'irinotécan inchangé est l'entité principale retrouvée dans le plasma, suivie par l'APC, le SN-38 glucuroconjugué et le SN-38. Seul le SN-38 possède une activité cytotoxique significative.

## **Elimination**

Au cours d'une étude de phase I chez 60 patients traités par perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 100 à 750 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, l'irinotécan a montré un profil d'élimination biphasique ou triphasique. La clairance plasmatique moyenne était de 15 L/h/m<sup>2</sup> et le volume de distribution à l'état d'équilibre (V<sub>ss</sub>) était de 157 L/m<sup>2</sup>. La demi-vie plasmatique moyenne de la première phase du modèle triphasique était de 12 minutes, celle de la seconde phase était de 2,5 heures et la demi-vie terminale de 14,2 heures. Le SN-38 a montré un profil d'élimination biphasique avec une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 13,8 heures. A la fin de la perfusion à la dose recommandée de 350 mg/m<sup>2</sup>, les moyennes des concentrations des pics plasmatiques de l'irinotécan et du SN-38 ont été de 7,7 µg/mL et 56 ng/mL, respectivement, et les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (AUC) ont été de 34 µg·h/mL et de 451 ng·h/mL, respectivement. Une large variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est généralement observée avec le SN-38.

## **Linéarité/non-linéarité**

Une étude pharmacocinétique de population de l'irinotécan a été réalisée chez 148 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, traités avec des doses et des schémas thérapeutiques différents au cours d'essais de phase I. Les paramètres pharmacocinétiques estimés avec un modèle à trois compartiments étaient similaires à ceux observés dans les études de phase I. Toutes les études ont montré que l'exposition à l'irinotécan et au SN-38 augmente proportionnellement avec la dose d'irinotécan administrée ; leur pharmacocinétique étant indépendante du nombre de cycles antérieurs et du schéma d'administration.

## **Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique**

L'intensité des toxicités majeures rencontrées avec l'irinotécan (ex. neutropénie et diarrhée) est liée à l'exposition (AUC) à la molécule mère et au métabolite SN-38. Des corrélations significatives ont été observées entre l'apparition de la toxicité hématologique (diminution du taux de globules blancs et de polynucléaires neutrophiles au nadir) ou l'intensité de la diarrhée et les valeurs de l'AUC de l'irinotécan et du métabolite SN-38 en monothérapie.

La clairance d'irinotécan est diminuée d'environ 40 % chez les patients ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 fois la LSN. Chez ces patients, une dose de 200 mg/m<sup>2</sup> d'irinotécan entraîne une exposition plasmatique à la substance active comparable à celle observée avec une dose de 350 mg/m<sup>2</sup> chez des patients cancéreux ayant des paramètres hépatiques normaux.

## **Patients présentant une activité réduite de l'UGT1A1**

L'UDP glucuronosyltransférase 1 polypeptide A1 (UGT1A1) est impliquée dans la désactivation métabolique du SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan, en SN-38 glucuronide (SN-38 G) inactif. Le gène UGT1A1 est extrêmement polymorphe, ce qui se traduit par des capacités métaboliques variables selon les individus. Les variants génétiques les mieux caractérisés d'UGT1A1 sont UGT1A1\*28 et UGT1A1\*6. Ces variants et d'autres déficits congénitaux de l'expression d'UGT1A1 (comme les syndromes de Gilbert et Crigler-Najjar) sont associés à une activité réduite de cette enzyme. Les patients ayant une activité réduite de l'UGT1A1 (par exemple, homozygotes pour les variants UGT1A1\*28 ou \*6) présentent un risque accru d'effets indésirables graves tels que la neutropénie et la diarrhée après l'administration d'irinotécan, lié à l'accumulation de SN-38. Selon les données issues de plusieurs méta-analyses, le risque est plus élevé pour les patients recevant des doses d'irinotécan supérieures à 180 mg/m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.4).

Pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie sévère ou de diarrhée, le génotypage UGT1A1 peut être utilisé. Le caractère homozygote UGT1A1\*28 se produit à une fréquence de 8 à 20 % dans la population européenne, africaine, proche-orientale et latino-américaine. Le variant \*6 est quasiment absent dans ces populations. Dans la population d'Asie de l'Est, la fréquence de \*28/\*28 est d'environ 1 à 4 %, elle est de 3 à 8 % pour \*6/\*28 et de 2 à 6 % pour \*6/\*6. Dans la population d'Asie Centrale et du Sud, la fréquence de \*28/\*28 est d'environ 17 %, de 4 % pour \*6/\*28 et de 0,2 % pour \*6/\*6.

### 5.3. Données de sécurité préclinique

L'irinotécan et le SN-38 se sont révélés mutagènes dans le test d'aberration chromosomique *in vitro* sur des cellules CHO, ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris. Toutefois, aucun effet mutagène de ces substances n'a été mis en évidence dans le test d'Ames.

Chez les rats traités une fois par semaine pendant 13 semaines à la dose maximale de 150 mg/m<sup>2</sup> (ce qui est moins de la moitié de la dose recommandée chez l'homme), aucune tumeur imputable au traitement n'a été rapportée 91 semaines après la fin du traitement.

Des études de toxicité à dose unique ou à dose répétée avec l'irinotécan ont été réalisées chez la souris, le rat et le chien. Les principaux effets toxiques ont été relevés dans les systèmes hématopoïétique et lymphatique. Chez le chien, une diarrhée tardive associée à une atrophie et une nécrose localisée de la muqueuse intestinale a été rapportée. Une alopecie a également été observée chez le chien. La sévérité de ces effets était dose dépendante et réversible.

#### Reproduction

L'irinotécan a montré des effets tératogènes chez le rat et le lapin à des doses inférieures à la dose thérapeutique administrée chez l'homme. Chez le rat, les petits, nés d'animaux traités, ayant des anomalies externes ont montré une diminution de la fertilité. Cela n'a pas été relevé chez les petits morphologiquement normaux. Chez les rates pleines, une diminution du poids du placenta ainsi qu'une diminution de la viabilité fœtale et une augmentation des anomalies de comportement de la progéniture ont été notés.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

Sorbitol (E420)

Acide lactique

Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH 3,5)

Eau pour préparations injectables

### 6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

#### Médicament dilué (solution pour perfusion)

Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou une solution de glucose à 5 %, la stabilité physico-chimique en cours d'utilisation a été démontrée jusqu'à 6 heures à température ambiante (environ 25 °C) et éclairage ambiant ou pendant 48 heures en cas de conservation au réfrigérateur (environ 2 °C – 8 °C).

Toutefois, du point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 6 heures à température ambiante ou 24 heures si la température est comprise entre 2 °C et 8 °C.

#### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

#### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

IRINOTECAN MEDAC 40 mg :

Flacon en verre brun de 2 mL avec un bouchon en caoutchouc halobutyle revêtu d'un fluoropolymère inerte sur la surface interne. Boîte de un flacon.

IRINOTECAN MEDAC 100 mg :

Flacon en verre brun de 5 mL avec un bouchon en caoutchouc halobutyle revêtu d'un fluoropolymère inerte sur la surface interne. Boîte de un flacon.

IRINOTECAN MEDAC 300 mg :

Flacon en verre brun de 15 mL avec un bouchon en caoutchouc halobutyle revêtu d'un fluoropolymère inerte sur la surface interne. Boîte de un flacon.

IRINOTECAN MEDAC 500 mg :

Flacon en verre brun de 25 mL avec un bouchon en caoutchouc halobutyle revêtu d'un fluoropolymère inerte sur la surface interne. Boîte de un flacon.

IRINOTECAN MEDAC 1000 mg :

Flacon en verre brun de 50 mL avec un bouchon en caoutchouc halobutyle revêtu d'un fluoropolymère inerte sur la surface interne. Boîte de un flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Comme avec les autres agents antinéoplasiques, IRINOTECAN MEDAC doit être préparé et manipulé avec précaution.

Le port de lunettes, d'un masque et de gants de protection est obligatoire.

En cas de contact de la peau avec IRINOTECAN MEDAC, solution à diluer pour perfusion ou de la solution reconstituée pour perfusion, laver immédiatement et soigneusement avec de l'eau et du savon. En cas de contact des muqueuses avec IRINOTECAN MEDAC solution à diluer pour perfusion ou de la solution reconstituée pour perfusion, laver immédiatement avec de l'eau.

##### Préparation de la perfusion intraveineuse

Comme tous les autres médicaments injectables, la solution pour perfusion IRINOTECAN MEDAC doit être préparée en conditions aseptiques (voir rubrique 6.3).

En présence d'un précipité dans les flacons ou dans la solution diluée, le produit doit être éliminé conformément aux procédures habituelles d'élimination des agents cytotoxiques.

A l'aide d'une seringue graduée, prélever dans le flacon la quantité voulue de la solution à diluer pour perfusion IRINOTECAN MEDAC, en veillant à respecter les conditions d'asepsie, et l'injecter dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 mL contenant soit une solution de chlorure de sodium à 0,9 %, soit une solution de glucose à 5 %. Mélanger ensuite soigneusement la solution à perfuser par rotation manuelle.

##### Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

A usage unique exclusivement.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPEZIALPRÄPARATE MBH**  
THEATERSTR. 6

22880 WEDEL  
ALLEMAGNE

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- 34009 575 636 9 1 : flacon (verre brun) de 2 mL. Boîte de 1.
- 34009 575 637 5 2 : flacon (verre brun) de 5 mL. Boîte de 1.
- 34009 575 638 1 3 : flacon (verre brun) de 15 mL. Boîte de 1.
- 34009 550 339 9 8 : flacon (verre brun) de 25 mL. Boîte de 1.
- 34009 550 340 0 1 : flacon (verre brun) de 50 mL. Boîte de 1.

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation: 12 Août 2009

Date de renouvellement de l'autorisation: 12 Janvier 2018

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

01/2022

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

### **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.