

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Irinotecan Eugia 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Un ml de solution à diluer contient 20 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté équivalent à 17,33 mg/ml d'irinotécan. Chaque flacon de 2 ml, 5 ml, 15 ml ou 25 ml d'Irinotecan Eugia contient respectivement 40 mg, 100 mg, 300 mg ou 500 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.

Excipient(s) à effet notoire :  
Sorbitol E420

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

**3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution à diluer pour perfusion.  
Solution claire, incolore à légèrement jaune.

**4. DONNEES CLINIQUES****4.1 Indications thérapeutiques**

Irinotecan Eugia est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal avancé :  
- 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,  
- en monothérapie après échec d'un traitement ayant comporté du 5-fluorouracile.

L'irinotécan en association avec le cétuximab est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) après échec d'une thérapie cytotoxique incluant de l'irinotécan.

L'association d'Irinotecan et de cétuximab est indiquée dans le traitement des patients qui sont atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) et présentant le gène KRAS non muté, et qui soit n'ont pas encore été traités pour une maladie métastatique, soit n'ont pas répondu à une thérapie cytotoxique comprenant de l'irinotécan (voir 5.1)..

L'irinotécan en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bévaccizumab est indiqué dans le traitement de première ligne des patients présentant un carcinome métastatique du colon ou du rectum.

L'association d'irinotecan et de la capécitabine, avec ou sans bévaccizumab, est indiquée dans le traitement de première intention des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique.

**4.2 Posologie et mode d'administration**

### Posologie

Seulement pour les adultes. Irinotecan Eugia solution à diluer pour perfusion doit être perfusé dans une veine périphérique ou centrale.

### **Posologie recommandée**

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

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

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

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

- irinotécan et 5FU/AF : schéma toutes les 2 semaines.

La dose recommandée est de 180 mg/m<sup>2</sup> de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté en perfusion intraveineuse de 30 à 90 minutes une fois toutes les 2 semaines, 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.

La dose d'irinotécan utilisée est généralement 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.

Pour la posologie et le mode d'administration concomitante de la capécitabine, voir la rubrique 5.1 et consulter les rubriques appropriées du résumé des caractéristiques de ce produit.

### **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 NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) et après disparition complète d'une diarrhée liée au traitement.

Avant chaque administration du traitement en perfusion, les doses d'Irinotecan Eugia et de 5FU si nécessaire, devront être réduites, en tenant compte des effets indésirables de plus haut grade observés et liés à la perfusion précédente. Le traitement doit être retardé d'une ou deux semaines afin de permettre une récupération de tous les effets indésirables liés au traitement.

La posologie de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté et/ou de 5FU 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 leucopénie (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.

En cas d'association avec la capécitabine chez des patients de 65 ans ou plus, il est recommandé de réduire la posologie de départ de ce médicament à 800 mg/ m<sup>2</sup> deux fois par jour, conformément au résumé de ses caractéristiques. Consulter également les recommandations en matière de modifications posologiques des associations thérapeutiques reprises dans ce même résumé des caractéristiques de la capécitabine.

#### **Durée du traitement :**

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

#### **Populations à risque**

##### 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  $\leq 2$ , conditionne la posologie initiale d'Irinotecan Eugia. Chez ces patients ayant une hyperbilirubinémie et un taux de prothrombine supérieur à 50%, la clairance d'irinotécan est diminuée (voir section 5.2) et le risque de toxicité hématologique est donc augmenté. Une surveillance hebdomadaire de la numération et de la formule sanguine doit donc être réalisée chez ces patients.

- Pour les patients ayant une bilirubinémie  $\leq 1,5$  fois la LSN, la dose recommandée de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté est de 350 mg/m<sup>2</sup>.
- Pour les patients ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 fois la LSN, la dose recommandée de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté est de 200 mg/m<sup>2</sup>.
- Les patients ayant une bilirubinémie  $> 3$  fois la LSN ne doivent pas être traités avec l'irinotécan (voir section 4.3 et section 4.4).

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

##### Patients présentant une insuffisance rénale:

Aucune étude n'ayant été réalisée dans cette population, l'irinotécan n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir section 4.4 et section 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 de l'altération des fonctions biologiques. Cette population demande une surveillance plus étroite (voir section 4.4).

##### Population pédiatrique :

La sécurité et l'efficacité de chlorhydrate trihydraté d'irinotécan chez les enfants n'ont pas encore été établies. Il n'y a pas de données disponibles.

##### Mode d'administration

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament.

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 rubriques 4.4 et 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 d'utilisation 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

L'utilisation d'Irinotecan Eugia doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de la chimiothérapie cytotoxique et doit être uniquement administré sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Etant donné la nature et la fréquence de survenue des effets indésirables, l'utilisation de Irinotecan Eugia ne sera décidée qu'après avoir pesé les avantages attendus par rapport aux éventuels risques thérapeutiques dans les cas suivants :

- chez les patients présentant un facteur de risque, notamment un 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 qu'une diarrhée tardive apparaît). Un suivi strict à l'hôpital est recommandé pour de tels patients.

Lorsqu'Irinotecan Eugia 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 d'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 de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté. 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, chez les patients ayant une hyperleucocytose initiale et ceux avec 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 doit débiter immédiatement un traitement antidiarrhéique approprié. Ce traitement

antidiarrhéique sera prescrit par le service où le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 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 le médecin ou le service ayant administré le chlorhydrate d'irinotécan trihydraté de l'apparition de la diarrhée.

Le traitement antidiarrhéique actuellement recommandé consiste en de fortes doses de loperamide (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 modifié. En aucun cas, le loperamide 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 thérapie antibiotique 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 hydratation intraveineuse),
- diarrhée persistante après 48 heures de traitement à forte dose de loperamide.

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

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

### **Hématologie**

Dans les études cliniques, la fréquence d'une neutropénie de grade 3 et 4 selon les critères du NCI-CTC était significativement plus élevée chez les patients ayant précédemment reçu une irradiation pelvienne/abdominale que chez ceux n'en ayant pas reçu. Les patients dont les taux initiaux de bilirubine sérique totale étaient supérieurs ou égaux à 1,0 mg/dl présentaient aussi un risque significativement plus élevé de développer une neutropénie de grade 3 ou 4 au cours du premier cycle que les patients dont les taux de bilirubine étaient inférieurs à 1,0 mg/dl.

Une surveillance hebdomadaire de la numération et de la formule sanguine est recommandée pendant le traitement par l'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  $\leq 1000$  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'infection et de toxicité hématologique est augmenté. Un hémogramme doit être réalisé chez les patients ayant une diarrhée sévère.

### **Insuffisance hépatique**

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

Une surveillance hebdomadaire de la numération et de la formule 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 de l'augmentation du risque d'hématotoxicité dans cette population. L'irinotécan ne doit pas être administré aux 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 la diarrhée tardive, doivent être hospitalisés le plus rapidement possible pour être traités.

### **Syndrome cholinergique aigu**

Si un syndrome cholinergique aigu apparaît (défini par une diarrhée précoce et un ensemble de symptômes tels que hypersudation, crampes abdominales, larmoiements, myosis et salivation) du sulfate d'atropine (250 microgrammes par voie sous-cutanée) doit être administré en dehors de ses contre-indications cliniques (voir rubrique 4.8).

Ces symptômes peuvent être observés pendant ou peu après une perfusion d'irinotécan, ils sont présumés liés à l'activité anticholinestérase du composé parental de l'irinotécan et sont supposés se produire plus fréquemment à des doses plus élevées d'irinotécan

Des précautions doivent être prises chez les patients asthmatiques. Chez les patients ayant eu un syndrome cholinergique aigu et sévère, l'utilisation de 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, la radiothérapie, et l'administration de facteurs de croissance. Chez les patients présentant des facteurs de risques, la survenue de symptômes respiratoires devra être étroitement surveillée avant et pendant le traitement par l'irinotécan.

### **Extravasation**

Bien que l'irinotécan ne soit pas un agent vésicant connu, des précautions doivent être prises pour éviter toute extravasation et le site de perfusion doit être surveillé afin de déceler des signes d'inflammation. En cas d'extravasation, il est recommandé de laver le site et d'appliquer de la glace

### **Personnes âgées**

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

### **Maladie inflammatoire chronique de l'intestin et/ou occlusion intestinale**

Les patients ne peuvent être traités à l'irinotecan avant la résolution de l'obstruction intestinale (voir rubrique 4.3).

### **Insuffisance rénale**

Des augmentations de la créatinine sérique ou de l'azote uréique sanguin ont été observées. Il y a eu des cas d'insuffisance rénale aiguë. Ces événements ont généralement été attribués à des complications d'infection ou à une déshydratation liée à des nausées, des vomissements ou une diarrhée. De rares cas de dysfonction rénale due à un syndrome de lyse tumorale ont également été rapportés.

### **Radiothérapie**

Les patients ayant précédemment reçu une irradiation pelvienne/abdominale sont à risque accru de myélosuppression après l'administration d'irinotécan. Les médecins doivent être prudents lorsqu'ils traitent des patients précédemment exposés à une irradiation massive (p. ex. > 25 % de la moelle osseuse irradiés et dans les 6 semaines précédant le début du traitement par irinotécan). Un ajustement posologique peut s'appliquer à cette population (voir rubrique 4.2).

### **Affections cardiaques**

Des événements myocardiques ischémiques ont été observés après traitement par irinotécan, en particulier chez les patients présentant une maladie cardiaque sous-jacente, d'autres facteurs de risque cardiaques connus ou une chimiothérapie cytotoxique antérieure (voir rubrique 4.8).

En conséquence, les patients présentant des facteurs de risque connus doivent être étroitement surveillés et des mesures doivent être prises pour tenter de réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (par ex. tabac, hypertension et hyperlipidémie).

### **Affections vasculaires**

Dans de rares cas, l'irinotécan a été associé à des événements thrombo-emboliques (embolie pulmonaire, thrombose veineuse et thrombo-embolie artérielle) chez des patients présentant de multiples facteurs de risque en plus du néoplasme sous-jacent.

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

Les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1, tels que les patients atteints du syndrome de Gilbert (par exemple, les patients homozygotes pour les variants UGT1A1\*28 ou \*6) présentent un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée après un traitement par irinotécan. Ce risque augmente avec la dose d'irinotécan.

Bien qu'une réduction précise de la dose initiale n'ait pas été établie, une réduction de la dose initiale d'irinotécan doit être envisagée chez les patients lents de l'UGT1A1, en particulier les patients recevant des doses >180 mg/m<sup>2</sup> ou les patients fragiles. Il faut tenir compte des directives cliniques applicables pour les recommandations posologiques dans cette population de patients. Les doses suivantes peuvent être augmentées en fonction de la tolérance individuelle du patient au traitement.

Le génotype de l'UGT1A1 peut être utilisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée, cependant l'utilisation clinique du génotypage avant traitement est incertaine, car le polymorphisme de l'UGT1A1 n'explique pas toute la toxicité observée lors du traitement par l'irinotécan (voir rubrique 5.2).

### **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.

### **Contraception chez les femmes en âge de procréer/les hommes :**

En raison du potentiel génotoxique, il faut conseiller aux patients de sexe féminin en âge de procréer

d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose d'irinotécan.

En raison du potentiel génotoxique, il faut conseiller aux patients de sexe masculin ayant des partenaires

féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois

après l'administration de la dernière dose d'irinotécan (voir rubrique 4.6).

#### Allaitement

En raison du risque d'effets indésirables chez les nourrissons, l'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par Irinotecan Eugia (voir rubriques 4.3 et 4.6).

L'administration concomitante d'irinotécan avec de puissants inhibiteurs (comme le kétoconazole) ou inducteurs (comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, l'apalutamide) du CYP3A4 peut altérer le métabolisme de l'irinotécan et doit être évitée (voir rubrique 4.5).

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

Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au fructose ne doivent pas recevoir ce médicament.

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

#### **L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).**

**Millepertuis:** diminution du métabolite actif de l'irinotécan, SN-38, concentrations plasmatiques. Dans une petite étude pharmacocinétique (n = 5) dans laquelle l'irinotécan était administré en concomitance à 350 mg / m<sup>2</sup> avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*) à 900 mg, une diminution de 42% du métabolite actif de l'irinotécan, le SN-38, ainsi que les concentrations plasmatiques étaient observés. Par conséquent, le millepertuis ne doit pas être administré avec de l'irinotécan.

**Vaccins vivants atténués (par ex., vaccin contre la fièvre jaune):** risque de réponse généralisée aux vaccins, pouvant être fatal. L'utilisation concomitante est contre-indiquée pendant le traitement par irinotécan et pendant 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Les vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés; cependant, la réponse à ces vaccins peut être réduite.

#### **L'utilisation concomitante n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).**

La co-administration d'irinotécan avec des inhibiteurs puissants ou des inducteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) peut modifier le métabolisme de l'irinotécan et doit être évitée (voir rubrique 4.4):

**Médicaments induisant fortement le CYP3A4 et / ou UGT1A1:** (par exemple, la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou apalutamide):

Risque d'exposition réduite à l'irinotécan, au glucuronide SN-38 et SN-38 et à une réduction des effets pharmacodynamiques. Plusieurs études ont montré que l'administration concomitante de médicaments anticonvulsivants induisant le CYP3A4 entraînait une réduction de l'exposition à l'irinotécan, des glucuronides SN-38, de SN-38 et des effets pharmacodynamiques réduits. Les effets de ces médicaments anticonvulsifs se sont traduits par une diminution d'au moins 50% de l'ASC du SN-38 et du SN-38G. Outre l'induction des enzymes CYP3A4, une augmentation de la glucuronidation et une excrétion biliaire accrue peuvent jouer un rôle dans la réduction de l'exposition à l'irinotécan et à ses métabolites. De plus, avec la phénytoïne, il existe un risque d'exacerbation des convulsions en raison de la réduction de l'absorption digestive par la phénytoïne par les médicaments cytotoxiques.

**Inhibiteurs puissants du CYP3A4:** (par exemple, kétoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, inhibiteurs de protéase, clarithromycine, érythromycine, télithromycine):

Une étude a montré que la co-administration de kétoconazole entraînait une diminution de 87% de l'ASC de l'APC et une augmentation de 109% de l'ASC du SN-38 par rapport à l'irinotécan seul.

**Inhibiteurs de l'UGT1A1:** (par exemple atazanavir, kétoconazole, régorafénib)

Risque d'augmentation de l'exposition systémique au SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Les médecins doivent en tenir compte si la combinaison est inévitable.

**Autres inhibiteurs du CYP3A4:** (par exemple, crizotinib, idélalisib)

Risque d'augmentation de la toxicité de l'irinotécan en raison d'une diminution du métabolisme de l'irinotécan en raison du crizotinib ou de l'idélalisib.

#### **Attention lors de l'utilisation**

**Antagonistes de la vitamine K:** Risque accru de saignement et d'événements thrombotiques dans les maladies tumorales. Si un antagoniste de la vitamine K est indiqué, une surveillance accrue de l'INR (rapport normalisé international) est nécessaire.

#### **Utilisation simultanée à prendre en compte**

**Agents immunodépresseurs:** (par exemple, cyclosporine, tacrolimus): immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération.

**Agents bloquants neuromusculaires:** Une interaction entre l'irinotécan et des agents bloquants neuromusculaires ne peut être exclue. Puisque l'irinotécan a une activité anticholinestérase, les médicaments à activité anticholinestérase peuvent prolonger les effets de blocage neuromusculaire de suxaméthonium et le blocage neuromusculaire de médicaments non dépolarisants peut être neutralisé.

#### **Autres combinaisons**

**5-fluorouracile / acide folique:** La co-administration de 5-fluorouracile / acide folique dans le schéma d'association ne modifie pas la pharmacocinétique de l'irinotécan.

**Bevacizumab:** les résultats d'une étude spéciale sur les interactions médicamenteuses n'ont montré aucun effet significatif du bevacizumab sur la pharmacocinétique de l'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38. Toutefois, cela n'empêche pas les toxicités d'augmenter en raison de leurs propriétés pharmacologiques.

**Cétuximab:** rien n'indique que le cétuximab ait une influence sur le profil d'innocuité de l'irinotécan ou inversement.

**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**

### **Contraception**

En raison du potentiel génotoxique, il faut conseiller aux patients de sexe féminin en âge de procréer

d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose d'irinotécan (voir rubrique 4.4).

En raison du potentiel génotoxique, il faut conseiller aux patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après l'administration de la dernière dose d'irinotécan (voir rubrique 4.4).

#### Grossesse

Les informations concernant l'utilisation de l'irinotécan chez la femme enceinte sont limitées. Chez l'animal, des effets embryotoxiques et tératogènes ont été observés (voir rubrique 5.3). Aussi, d'après les résultats issus des études chez les animaux et le mécanisme d'action de l'irinotécan, Irinotecan Eugia ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse, sauf nécessité évidente.

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas commencer à prendre de l'irinotécan tant qu'une grossesse

n'est pas exclue. La grossesse doit être évitée si l'un des partenaires reçoit de l'irinotécan.

#### Allaitement

Les données disponibles sont limitées mais suggèrent que l'irinotécan et son métabolite sont excrétés dans le lait maternel humain. En conséquence, en raison du potentiel de manifestations indésirables chez le nourrisson, l'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par Irinotecan Eugia (voir rubriques 4.3 et 4.4).

#### Fertilité

**Il n'existe aucune information chez l'homme sur l'effet de l'irinotécan sur la fertilité. Chez l'animal, les effets indésirables de l'irinotécan sur la fertilité de la progéniture ont été rapportés (voir rubrique 5.3). Avant le début du traitement par Irinotecan Eugia, les patients doivent être renseignés au sujet de la préservation des gamètes.**

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

Irinotécan a une influence modérée 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 après l'administration d'irinotécan, et doivent éviter la conduite de véhicule ou l'utilisation d'une machine si de tels symptômes apparaissent.

#### **4.8 Effets indésirables**

#### **ÉTUDES CLINIQUES**

Les effets secondaires ont été complètement rassemblés à partir d'études sur le cancer colorectal métastatique; les fréquences sont indiquées ci-dessous. Les effets indésirables des autres indications devraient être similaires à ceux du cancer colorectal.

Les effets indésirables limitant le plus la dose d'irinotécan ( $\geq 1 / 10$ ) sont les suivants: diarrhée retardée (survenant plus de 24 heures après l'administration) et troubles sanguins comprenant neutropénie, anémie et thrombocytopenie.

La neutropénie est un effet toxique limitant la dose. La neutropénie était réversible et non cumulative; le jour médian avant le nadir était de 8 jours, quelle que soit l'utilisation en monothérapie ou en association.

Très souvent, un syndrome cholinergique aigu transitoire sévère a été observé.

Les principaux symptômes ont été définis comme une diarrhée précoce et divers autres symptômes tels que douleurs abdominales, transpiration, myosis et augmentation de la salivation pendant ou

dans les 24 heures suivant la perfusion d'irinotécan. Ces symptômes disparaissent après l'administration d'atropine (voir rubrique 4.4).

## MONOTHERAPIE

Les effets indésirables suivants possiblement ou probablement liés à l'administration du chlorhydrate d'irinotécan trihydraté ont été rapportés sur une population de 765 patients à la dose recommandée de 350 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de gravité. Fréquence estimée : Très fréquent ( $\geq 1/10$ ); Fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); Très Rare ( $< 1/10000$ ), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables rapportés avec l'irinotécan en monothérapie (350 mg / m <sup>2</sup> toutes les 3 semaines)		
MedDRA System Organ Klasse	Fréquence	effet indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très Fréquent	Neutropénie
	Très Fréquent	Anémie
	Fréquent	Thrombocytopenie
	Fréquent	Neutropénie fébrile
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très Fréquent	Syndrome cholinergique
Affections gastro-intestinales	Très Fréquent	Diarrhée
	Très Fréquent	Vomissements
	Très Fréquent	Nausées
	Très Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très Fréquent	Alopecie (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent	Inflammation muqueuse
	Zeer Très Fréquent	Pyrexie
	Très Fréquent	Asthénie
Investigations	Fréquent	Elévation de la créatinine
	Fréquent	Elévation des transaminases (ASAT et ALAT)
	Fréquent	Elévation de la bilirubine
	Fréquent	Elévation de la phosphatase alcaline sanguine

### Description des effets indésirables sélectionnés (monothérapie)

**Une diarrhée sévère** est observée chez 20 % des patients qui suivent 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 est au 5e jour après la perfusion d'irinotécan.

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

**Une constipation** a été observée chez moins de 10 % des patients.

**Une neutropénie** a été observée chez 78,7 % des patients et était sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm<sup>3</sup>) dans 22,6 % des cas. Parmi les cycles évaluable, 18 % avaient un nombre de neutrophiles < 1000 cellules/mm<sup>3</sup> dont 7,6 % avec un nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm<sup>3</sup>.

La récupération totale était en général atteinte le 22e jour.

**Neutropénie fébrile** 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 le décès dans 2 cas.

**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 % avec des plaquettes ≤ 50 000 cellules/mm<sup>3</sup> et 0,2 % des cycles.

Presque tous les patients ont présenté une amélioration le 22e jour.

#### **Syndrome cholinergique aigu**

Un syndrome cholinergique aigu, transitoire et sévère, a été observé chez 9 % des patients traités par monothérapie.

**Une asthénie** sévère était observée chez moins de 10 % des patients traités par monothérapie. L'imputabilité à irinotecan n'est pas clairement établie.

**Une pyrexie** en l'absence d'infection et sans neutropénie sévère concomitante s'est produite chez 12% des patients traités en monothérapie.

#### **Examens biologiques**

Une augmentation transitoire mineure 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 progression des métastases hépatiques.

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

#### **EN ASSOCIATION**

Les effets indésirables détaillés dans cette rubrique se rapportent à l'irinotecan

Rien ne prouve que le profil de sécurité de l'irinotecan puisse être influencé par le cétuximab ou inversement. En association avec le cétuximab, les effets indésirables additionnels rapportés sont ceux attendus pour le cétuximab (tels qu'une éruption acnéiforme chez 88 % des patients). Pour plus d'informations sur les effets indésirables de l'irinotecan en association avec le cétuximab, se référer également à leurs RCP respectifs.

Les réactions médicamenteuses indésirables rapportées chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotecan, en plus de celles observées avec la capécitabine en monothérapie ou observées à une fréquence plus élevée qu'avec la capécitabine en monothérapie, incluent : *Effets indésirables très fréquents de tout grade* : thrombose/embolie; *Effets indésirables fréquents de tout*

*grade* : réaction d'hypersensibilité, ischémie cardiaque/infarctus ; *Effets indésirables fréquents de grade 3 et de grade 4* : neutropénie fébrile. Pour une information complète sur les effets indésirables de la capécitabine, se référer au résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Les réactions médicamenteuses indésirables de grade 3 et de grade 4 rapportées chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan et le bévacizumab, en plus de celles observées avec la capécitabine en monothérapie ou observées à une fréquence plus élevée qu'avec la capécitabine en monothérapie, incluent : Effets indésirables fréquents de grade 3 et de grade 4 : neutropénie, thrombose/embolie, hypertension et ischémie cardiaque/infarctus. Pour une information complète sur les effets indésirables de la capécitabine et du bévacizumab, se référer aux RCP respectifs de capécitabine et bévacizumab.

Une hypertension de grade 3 était le principal risque significatif lié à l'ajout de bévacizumab à un bolus d'irinotécan/5FU/AF. De plus, une légère augmentation des événements indésirables chimiothérapeutiques de grade 3/4 (diarrhée et leucopénie) a été observée avec ce schéma, comparativement aux patients recevant un bolus d'irinotécan /5FU/AF seul. Pour obtenir des informations relatives aux effets indésirables en association avec le bévacizumab, se référer au RCP du bévacizumab.

Irinotécan a été étudié en association avec le 5FU et l'AF dans le cancer colorectal métastatique.

Les données de sécurité des effets indésirables observés dans les études cliniques démontrent des effets indésirables très fréquents de grade 3 ou 4 selon les critères du NCI, potentiellement ou probablement liés au médicament, dans les classes de systèmes d'organes MedDRA suivantes.

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

<b>Effets indésirables rapportés avec irinotécan en association (schéma de 180 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines)</b>		
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquence</b>	<b>Effet indésirable</b>
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très Fréquent	Thrombocytopénie
	Très Fréquent	Neutropénie
	Très Fréquent	Anémie
	Fréquent	Neutropénie fébrile
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très Fréquent	Syndrome cholinergique
Affections gastro-intestinales	Très Fréquent	Diarrhée
	Très Fréquent	Vomissements
	Très Fréquent	Nausées
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très Fréquent	Alopecie (reversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent	Inflammation muqueuse
	Très Fréquent	Asthénie
	Fréquent	Pyrexie

Investigations	Très Fréquent	Elévation des transaminases (ASAT et ALAT)
	Très Fréquent	Elévation de la bilirubine
	Très Fréquent	Elévation de la phosphatase alcaline sanguine

### Description des effets indésirables sélectionnés (en traitement combiné)

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

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

**Une constipation** relative à irinotecan et/ou au loperamide a été observée chez 3,4 % des patients.

**Une neutropénie** a été observée chez 82,5 % des patients et était sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm<sup>3</sup>) dans 9,8 % des cas. Parmi les cycles évaluable, 67,3 % avaient un nombre de neutrophiles < 1000 cellules/mm<sup>3</sup> dont 2,7 % avec un nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm<sup>3</sup>. La récupération totale était en général atteinte dans les 7 à 8 jours.

**Neutropénie fébrile** 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 le décès dans 1 cas.

**Une anémie** a été rapportée chez 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.

**Syndrome cholinergique** Un syndrome cholinergique aigu, transitoire et sévère, a été observé chez 1,4 % des patients traités par association.

**Une asthénie** sévère était observée chez 6,2 % des patients traités par association. L'imputabilité à Irinotecan n'est pas clairement établie.

**Une pyrexie** non accompagnée d'infection ou de neutropénie sévère concomitante est survenue chez 6,2 % des patients traités par association.

### Examens biologiques

Une élévation sérique transitoire (grade 1 et 2) des ALAT, 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 progression des métastases hépatiques. Des grades 3 transitoires ont été observés chez 0 %, 0 %, 0 % et 1 % des patients respectivement. Aucun grade 4 n'a été observé.

Des augmentations de l'amylase et/ou de la lipase ont été très rarement rapportées.

Des cas rares d'hypokaliémie et d'hyponatrémie principalement liées à la diarrhée et aux vomissements ont été rapportés.

## AUTRES EVENEMENTS INDESIRABLES RAPPORTES DANS LES ETUDES CLINIQUES MENEES AVEC LE SCHEMA HEBDOMADAIRE D'IRINOTECAN

Les événements indésirables liés au médicament supplémentaires suivants ont été rapportés dans les études cliniques menées avec l'irinotécan : douleur, septicémie, trouble rectal, moniliase gastro-intestinale, hypomagnésémie, éruption cutanée, signes cutanés, démarche anormale, confusion, céphalée, syncope, bouffées de chaleur, bradycardie, infection des voies urinaires, douleur mammaire, GGTP augmentée, extravasation et syndrome de lyse tumorale, affections cardiovasculaires (angine de poitrine, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, trouble vasculaire périphérique, trouble vasculaire) et événements thromboemboliques (thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, embolie de l'extrémité inférieure, embolie pulmonaire, thrombophlébite, thrombose et mort subite) (voir rubrique 4.4).

## PHARMACOVIGILANCE

Les fréquences des effets indésirables issues de la pharmacovigilance sont indéterminées (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles).

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable
Infections et infestations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colite pseudomembraneuse, dont un cas bactériologiquement documenté (<i>Clostridium difficile</i>)</li> <li>• Septicémie</li> <li>• Infections fongiques<sup>a</sup></li> <li>• Infections virales<sup>b</sup></li> </ul>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombocytopénie périphérique avec anticorps antiplaquettaires</li> </ul>
Affections du système immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaction d'hypersensibilité</li> <li>• Réaction anaphylactique</li> </ul>
Affections du métabolisme et de la nutrition	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Déshydratation (due à la diarrhée et aux vomissements)</li> <li>• Hypovolémie</li> </ul>
Affections du système nerveux	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Troubles du langage de nature généralement transitoire ; dans certains cas, l'événement a été attribué au syndrome cholinergique observé pendant ou peu après la perfusion d'irinotécan</li> <li>• Paresthésie</li> <li>• Contractions musculaires involontaires</li> </ul>
Affections cardiaques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypertension (pendant ou après la perfusion)</li> <li>• Insuffisance cardio-circulatoire*</li> </ul>
Affectations vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension*</li> </ul>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une maladie pulmonaire interstitielle caractérisée par des infiltrats pulmonaires est peu fréquente lors du traitement par irinotécan; des effets précoces tels qu'une dyspnée ont été rapportés (voir rubrique 4.4).</li> <li>• Dyspnée (voir rubrique 4.4)</li> <li>• Hoquet</li> </ul>
Affections gastro-intestinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Occlusion intestinale</li> <li>• Iléus: des cas d'iléus sans colite préalable ont également été rapportés</li> <li>• Mégacôlon</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hémorragie gastro-intestinale</li> <li>• Colite : dans certains cas, la colite était compliquée par une ulcération, des saignements, un iléus ou une infection</li> <li>• Typhlite</li> <li>• Colite ischémique</li> <li>• Colite ulcérate</li> <li>• Augmentation symptomatique ou asymptotique des enzymes pancréatiques</li> <li>• Perforation intestinale</li> </ul>
Affections du rein et des voies urinaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stéatose du rein</li> <li>• Hépatite stéato</li> </ul>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions cutanées</li> </ul>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Contractions ou crampes musculaires</li> </ul>
Affections du rein et des voies urinaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atteinte rénale et défaillance rénale aiguë généralement chez des patients chez qui des toxicités gastro-intestinales sévères entraînent une infection et/ou une hypovolémie*</li> <li>• Insuffisance rénale*</li> </ul>
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réactions au site de perfusion</li> </ul>
Investigations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amylasémie augmentée</li> <li>• Lipase augmentée</li> <li>• Hypokaliémie</li> <li>• Hyponatrémie essentiellement liée à la diarrhée et aux vomissements</li> <li>• De rares cas d'augmentations des taux sériques de transaminases (ASAT et ALAT) en l'absence de progression de métastases hépatiques ont été rapportés</li> </ul>
<p>* Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou d'insuffisance cardiocirculatoire 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</p> <p><sup>a</sup>. p.e. Pneumocystis jirovecii pneumonie, aspergillose broncho-pulmonaire, candida systémique.</p> <p><sup>b</sup>. p.e. zona, grippe, réactivation de l'hépatite B, colite à cytomégalovirus</p>	

#### 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 l'Agence Fédérale des médicaments et produits de santé - Division vigilance, Boîte Postale 97

B-1000 BRUXELLES Madou

Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

## 4.9 Surdosage

### Les symptômes

Des cas de surdosage ont été rapportés à des doses pouvant atteindre environ le double de la dose thérapeutique recommandée, ce qui peut être fatal. Les réactions indésirables les plus significatives ont été une neutropénie sévère et une diarrhée sévère.

### Gestion

Aucun antidote n'est connu pour l'irinotécan. Un maximum de soins de soutien doit être mis en place pour prévenir la déshydratation due à la diarrhée et pour traiter toute complication infectieuse.

## 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01CE02.

Mécanisme d'action

#### **Données expérimentales :**

L'irinotécan est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine. Il s'agit d'un agent antinéoplasique qui agit comme inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I. L'irinotécan est métabolisé par la carboxylestérase dans la plupart des tissus en un métabolite actif, le 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 ou 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 sont responsables de l'activité cytotoxique. Celle-ci est fonction du temps du contact avec les cellules et 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 expérimentale *in vivo* sur les tumeurs murines (adénocarcinome du canal pancréatique P03, adénocarcinome mammaire MA 16/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 murines exprimant la P-glycoprotéine MDR (leucémies P388 résistants à la vincristine ou à la doxorubicine).

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

### Données cliniques

#### En thérapie combinée pour le traitement de première intention du carcinome colorectal métastatique

**En association à l'acide folique et au 5-fluorouracile:**

Un essai de phase III a été réalisé chez 385 patients non prétraités pour un cancer colorectal métastatique 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 de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté à la dose de 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 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 de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté à la dose de 80 mg/m<sup>2</sup> est suivie d'une perfusion d'acide folinique (500 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures), puis de 5-fluorouracile (2300 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 24 heures) pendant 6 semaines.

Dans l'essai d'association selon les 2 schémas décrits ci-dessus, l'efficacité de l'irinotécan a été évaluée chez 198 patients.

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

5FU: 5-fluorouracile

AF : acide folinique

NS: non significatif

\*: sur patients évaluable

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

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

La qualité de vie a été évaluée dans cet essai de phase III à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. La détérioration définitive survient constamment plus tardivement dans les groupes irinotécan. L'évolution du score global de Qualité de vie est légèrement meilleure dans le groupe irinotécan en association bien que non significative, montrant que l'irinotécan est efficace en association tout en conservant la qualité de vie.

#### En association avec le bévécizumab :

Un essai de phase III randomisé, en double aveugle, activement contrôlé, a évalué le bévécizumab en association avec irinotécan/5FU/AF comme traitement de première ligne pour le carcinome métastatique du colon ou du rectum (Etude AVF2107g). L'addition du bévécizumab à l'association irinotécan/5FU/AF a résulté en une augmentation statistiquement significative de la durée de vie globale. Le bénéfice clinique, tel que mesuré par la durée de vie globale, a été observé dans toutes les sous-populations de patients précités, 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. Voir également le résumé des caractéristiques du produit du bévécizumab. Les résultats d'efficacité de l'étude AVF2107g sont résumés dans le tableau ci-dessous :

	AVF2107g	
	Groupe 1 irinotécan/5FU/FA + Placebo	Groupe 2 irinotécan/5FU/FA + Avastin <sup>a</sup>
Nombre de Patients	411	402
Survie globale		
Temps médian (mois)	15.6	20.3
Intervalle de confiance à 95% (IC 95 %)	14.29 – 16.99	18.46 – 24.18
Risque relatif <sup>b</sup>		0.660
Valeur p		0.00004
Survie hors progression		
Temps médian (mois)	6.2	10.6
Risque relatif		0.54
Valeur p		< 0.0001
Taux de réponse global		
Taux (%)	34.8	44.8
IC 95%	30.2 – 39.6	39.9 – 49.8
Valeur p		0.0036
Durée de réponse		
Temps médian (mois)	7.1	10.4
25e-75e Percentile (mois)	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 sur des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et non encore traités jusque-là pour une maladie métastatique, a comparé les effets de l'association de cétuximab, d'irinotécan et d'une perfusion de 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/AF) (599 patients) à ceux de l'administration isolée de la même chimiothérapie (599 patients). La proportion de patients atteints d'une tumeur présentant le gène KRAS non muté, au sein de la population de sujets évaluables sur le plan du statut KRAS, était de 64 %.

Les données d'efficacité générées par cette étude sont résumées dans le tableau cidessous :

	Population totale		Population présentant le gène KRAS non-muté	
Variable	Cétuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cétuximab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
<b>TRO</b>				
% (IC 95%)	46.9 (42.9, 51.0)	38.7 (34.8, 42.8)	59.3 (51.6, 66.7)	43.2 (35.8, 50.9)
Valeur de p	0.0038		0.0025	
<b>SSR</b>				
Rapport de risque (IC à 95%)	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, TRO = taux de réponse objectif (patients présentant une réponse complète ou partielle), SSR = survie sans récurrence

### En thérapie combinée avec la capécitabine

Les données issues d'une étude de phase III, randomisée et contrôlée (CAIRO) étayaient l'utilisation de capécitabine pendant 2 semaines à une posologie d'attaque de 1 000 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines en association avec l'irinotécan pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Huit cent vingt patients ont été randomisés pour recevoir soit une thérapie séquentielle (n = 410) soit une thérapie combinée (n = 410). La thérapie séquentielle consistait en trois traitements consécutifs : capécitabine (1 250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours), puis irinotécan (350 mg/m<sup>2</sup> le jour 1), et enfin association de capécitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) et d'oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> le jour 1). La thérapie combinée comprenait un traitement de première intention par une association de capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) et d'irinotécan (250 mg /m<sup>2</sup> le jour 1) (XELIRI) et un de deuxième intention par capécitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) plus oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> le jour 1). Tous les cycles de traitement étaient administrés à des intervalles de 3 semaines. Le traitement de première intention offrait à la population suivie de façon pragmatique (« en intention de traiter ») une survie médiane sans récurrence de 5,8 mois (IC à 95 %, 5,1 à 6,2 mois) en cas de monothérapie par capécitabine et de 7,8 mois (IC à 95 %, 7,0 à 8,3 mois) avec XELIRI (p = 0,0002).

Les données d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase II, multicentrique, randomisée et contrôlée (AIO KRK 0604) confirme l'intérêt de l'utilisation de la capécitabine à une posologie d'attaque de 800 mg/m<sup>2</sup> pendant 2 semaines toutes les 3 semaines en association avec de l'irinotécan et du bévécizumab comme traitement de première intention des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Cent quinze patients ont été randomisés pour être traités par une association de capécitabine à de l'irinotécan (XELIRI) et du bévécizumab : capécitabine (800 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant deux semaines, puis 7 jours de repos), irinotécan (200 mg/m<sup>2</sup> en une perfusion de 30 minutes, le jour 1, toutes les 3 semaines) et bévécizumab (7,5 mg/kg en une perfusion de 30 à 90 minutes, le jour 1, toutes les 3 semaines) ; par ailleurs, un total de 118 patients ont été randomisés pour recevoir une combinaison de capécitabine, d'oxaliplatine et de bévécizumab : capécitabine (1 000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant deux semaines, puis 7 jours de repos), oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> en une perfusion de 2 heures, le jour 1, toutes les 3 semaines) et bévécizumab (7,5 mg/kg en une perfusion de 30 à 90 minutes, le jour 1, toutes les 3 semaines). La survie sans récurrence à 6 mois dans la population suivie

de façon pragmatique (« en intention de traiter ») était de 80 % (XELIRI plus bévacicumab) contre 74 % (XELOX plus bévacicumab). Le taux de réponse globale (réponses complètes plus réponses partielles) était de 45 % (XELOX plus bévacicumab) contre 47 % (XELIRI plus bévacicumab).

#### **En monothérapie pour le traitement de deuxième intention du carcinome colorectal métastatique:**

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

Phase III						
	Irinotecan versus soins palliatifs			Irinotecan versus 5FU		
	chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n=183	Soins palliatifs n= 90	valeurs p	chlorhydrate d'irinotécan trihydraté n=127	5FU n=129	valeurs p
Survie sans progression à 6 mois (%)	NA	NA	--	33,5 *	26,7	p=0,03
Survie à 12 mois (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Survie médiane (mois)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA : Non Applicable

\* : différence statistiquement significative

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, 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 tolérance 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 du cétuximab après l'échec d'une thérapie cytotoxique comprenant de l'irinotécan**

L'efficacité de l'association de cétuximab et d'irinotécan a fait l'objet de deux études cliniques. Au total, 356 patients ont reçu le traitement combiné pour un cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR ; ils avaient récemment résisté à une thérapie cytotoxique comprenant de l'irinotécan et présentaient un indice de performance Karnofsky de minimum 60; cet indice était même  $\geq 80$  pour la majorité d'entre eux.

EMR 62 202-007 : cette étude randomisée comparait l'association de cétuximab et d'irinotécan (218 patients) à une monothérapie par cétuximab (111 patients).

IMCL CP02-9923 : cette étude ouverte à un seul bras portait sur l'administration d'une thérapie combinée à 138 patients.

Les données d'efficacité issues de ces études sont résumées dans le tableau ci-dessous:

Etude	N	TRO		TCM		PFS (mois)		SG (mois)	
		n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	Moyenne	IC 95%	Moyenne	IC 95%
<b>Cetuximab + 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>Cetuximab</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

IC = intervalle de confiance, TMM = taux de maîtrise de la maladie (réponse complète, réponse partielle ou stabilisation de la maladie pendant au moins 6 semaines), TRO = taux de réponse objectif (réponse complète ou réponse partielle), SG = survie globale, SSR = survie sans récurrence

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 (TRO), de taux de contrôle de la maladie (TMM) et de survie sans progression (SSR). Dans l'essai clinique randomisé, aucun effet sur la durée de survie globale n'a été

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

Les moyennes des concentrations des pics plasmatiques de l'irinotécan et du SN-38, obtenus à la fin de la perfusion à la dose recommandée de 350 mg/m<sup>2</sup> sont respectivement de 7,7 µg/mL et 56 ng/mL, avec des aires sous la courbe (AUC) correspondantes de 34 µg.h/mL et 451 ng.h/mL. Une large variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est généralement observée pour le SN-38.

### Distribution

Au cours d'un essai de phase I chez 60 patients traités par perfusions intraveineuses de 30 minutes à raison de 100 à 750 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V<sub>ss</sub>) de 157 l/m<sup>2</sup>. *In vitro*, la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65 % pour l'irinotécan et de 95 % pour le SN38.

### Biotransformation

L'équilibre de masse et les études de métabolisme avec le Carbone 14 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 fécès via la bile et 22 % dans les urines.

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

- l'hydrolyse par carboxylestérase avec formation du métabolite actif, le SN-38. Le SN-38 qui est 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.
- l'oxydation dépendante du cytochrome P450 3A, aboutissant à l'ouverture extérieure du noyau pipéridine avec la formation d'APC (le dérivé de l'acide aminopentanoïque) et de NPC (le dérivé de l'amine primaire) (voir section 4.5).

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

### Élimination

Au cours d'un essai de phase I chez 60 patients traités par perfusions intraveineuses 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 est de 15 l/h/m<sup>2</sup>. La demi-vie plasmatique moyenne de la première phase, du modèle triphasique, est de 12 minutes, celle de la seconde phase 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.

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, la posologie de 200 mg/m<sup>2</sup> d'irinotécan entraîne une exposition plasmatique comparable à celle observée chez les patients atteints d'un cancer ayant des paramètres hépatiques normaux et recevant la posologie de 350 mg/m<sup>2</sup>.

### Linéarité / non-linéarité

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée chez 148 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et traités avec des doses et des schémas d'administration différents, au cours d'essais de phase II. Les paramètres pharmacocinétiques estimés avec un modèle à trois compartiments étaient semblables à ceux observés dans l'étude de phase I. Toutes les études ont montré que l'exposition à l'irinotécan (CPT-11) et au SN-38 augmente proportionnellement avec la dose administrée de CPT-11; la pharmacocinétique est indépendante du nombre de cycles administrés et du schéma d'administration.

### Relations pharmacocinétique / pharmacodynamique

L'intensité des toxicités majeures rencontrées avec l'irinotécan (par ex. la leuconéutropénie et la diarrhée) est en rapport avec l'exposition (AUC) à la molécule-mère et au métabolite SN-38. Des corrélations significatives ont été observées entre la toxicité hématologique (diminution du taux des cellules blanches et des neutrophiles au nadir) ou l'intensité de la diarrhée et les valeurs des aires sous la courbe (AUC) de l'irinotécan et de son métabolite SN 38 en monothérapie.

### 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-38G) inactif. Le gène UGT1A1 est extrêmement polymorphe, ce qui se traduit par des capacités métaboliques variables parmi les différents individus. Les variantes génétiques les mieux caractérisées sont UGT1A1\*28 et UGT1A1\*6. Ces variantes et d'autres déficiences congénitales dans l'expression de l'UGT1A1 (telles que le syndrome de Gilbert et Crigler-Najjar) sont associées à une activité réduite de cette enzyme.

Les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1 (par exemple, les patients homozygotes pour les variants UGT1A1\*28 ou \*6) présentent un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée après administration d'irinotécan, en raison de l'accumulation de SN-38. Selon les données de plusieurs méta-analyses, le risque est plus élevé chez les patients recevant des doses d'irinotécan >180 mg/m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.4).

Afin d'identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée, le génotypage UGT1A1 peut être utilisé. L'UGT1A1\*28 homozygote se produit avec une fréquence de 8 à 20 % dans la population européenne, africaine proche-orientale et latino. La variante \*6 est

presque absente dans ces populations. Dans la population d'Asie de l'Est, la fréquence de \*28/\*28 est d'environ 1 à 4 %, 3 à 8 % pour \*6/\*28 et 2 à 6 % pour \*6/\*6. Dans la population d'Asie centrale et du Sud, la fréquence est de \*28/\*28 est d'environ 17 %, 4 % pour \*6/\*28 et 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* dans les 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> (dose 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 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 hématopoïétiques et lymphatiques. 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 était tératogène chez le rat et le lapin à des doses inférieures à la dose thérapeutique pour l'homme. Chez le rat, une baisse de la fertilité a été démontrée chez les nouveau-nés des animaux traités présentant des anomalies externes, ce qui n'était pas le cas des nouveau-nés de morphologie normale. Chez les rates en gestation, une baisse du poids placentaire, une diminution de viabilité fœtale de la progéniture et une augmentation des anomalies comportementales ont été observées.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Sorbitol E420  
Acide lactique  
Hydroxyde de sodium (qs pH 3,5)  
Acide chlorhydrique (qs pH 3,5 si nécessaire)  
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 (voir aussi la rubrique 4.2).

### 6.3 Durée de conservation

*Flacon avant ouverture :*  
3 ans.

*Après ouverture :*  
Le contenu du flacon doit être utilisé immédiatement après la première ouverture du flacon.

### *Après dilution*

La stabilité physicochimique du produit dilué dans l'une des solutions pour perfusion recommandées (voir section 6.6) a été démontrée pendant 24 heures à 30°C et pendant 48 heures à 2-8°C..

D'un point de vue microbiologique, à moins que les méthodes d'ouverture et de dilution écartent le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement après dilution.

En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du produit dilué, voir section 6.3.

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

Flacon en verre brun (de type I), avec un bouchon en caoutchouc bromobutylique et une capsule métallique (aluminium) avec un disque en polypropylène. Les flacons seront conditionnés avec ou sans un suremballage de protection en plastique.

### *Conditionnements*

1 flacon de 2 ml

1 flacon de 5 ml

5 flacons de 5 ml

1 flacon de 15 ml

1 flacon de 25 ml

Tous les présentations peuvent ne pas être commercialisés.

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

### Manipulation

Comme tous les agents antinéoplasiques, Irinotecan Eugia doit être manipulé avec précaution. La dilution doit être faite sous conditions aseptiques par un personnel entraîné dans des locaux réservés à cet usage. Des précautions doivent être prises pour éviter le contact avec la peau et les muqueuses.

### Instructions pour la dilution

Irinotecan Eugia solution à diluer pour perfusion est destiné aux perfusions intraveineuses, seulement après dilution dans les diluants recommandés, soit solution de chlorure de sodium pour perfusion à 0.9 %, soit solution de glucose pour perfusion à 5 %, avant l'administration. A l'aide d'une seringue graduée, prélever aseptiquement dans le flacon la quantité voulue de la solution de Irinotecan Eugia et l'injecter dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml. Mélanger soigneusement la solution à perfuser par rotation manuelle.

En cas de présence de précipité dans les flacons ou dans la solution reconstituée, le produit doit être jeté selon les procédures classiques de traitement des agents cytotoxiques.

Instructions de protection pour la préparation de Irinotecan Eugia solution à diluer pour perfusion

1. Une salle de protection doit être utilisée, et des gants de protection ainsi qu'une blouse de protection doivent être portés. S'il n'y a pas de salle de protection disponible, un masque (recouvrant la bouche) et des lunettes doivent être portés.
2. Les contenants ouverts, tels que ampoules, flacons, et canules usagées, seringues, cathéters, tubes et résidus de cytostatiques doivent être considérés comme des déchets toxiques et être éliminés selon les procédures locales de traitement des DÉCHETS CYTOTOXIQUES.
3. Procédure à suivre si le produit est renversé :
  - des vêtements de protection doivent être portés
  - les morceaux de verre doivent être ramassés et placés dans le conteneur pour DÉCHETS CYTOTOXIQUES
  - les surfaces contaminées doivent être correctement rincées avec d'abondantes quantités d'eau froide
  - les surfaces rincées doivent ensuite être soigneusement essuyées et le matériel utilisé pour essuyer doit être jeté en tant que DÉCHETS CYTOTOXIQUES
4. Au cas où Irinotecan Eugia entrerait en contact avec la peau, la surface doit être abondamment rincée à l'eau courante puis lavée avec du savon et de l'eau. En cas de contact avec les muqueuses, les surfaces touchées doivent être soigneusement lavées avec de l'eau. Si vous ressentez une gêne, contactez un médecin.
5. Si Irinotecan Eugia entre en contact avec les yeux, les laver soigneusement avec une eau abondante. Contactez immédiatement un ophtalmologue.

#### Elimination

Tout le matériel utilisé pour la préparation et l'administration ou entrant en contact avec l'irinotecan doit être détruit conformément aux procédures locales de manipulation des composés cytotoxiques.

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

**Eugia Pharma (Malte) Limited, Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront, Floriana FRN 1914 Malte**

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

Flacon de 2 ml: BE316994  
Flacon de 5 ml: BE317003  
Flacon de 15 ml : BE384657  
Flacon de 25 ml: BE333121

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

A. Date de première autorisation: 05/05/2008  
B. Date de dernier renouvellement: 02/12/2009

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE / DATE D'APPROBATION DU TEXTE**

11/2022 – 02/2023