

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

CAMPTO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

La solution contient 20 mg/ml de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (équivalent à 17,33 mg/ml d'irinotécan).

Un flacon de 2 ml contient 34,66 mg d'irinotécan équivalent à 40 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (40 mg/2 ml).

Un flacon de 5 ml contient 86,65 mg d'irinotécan équivalent à 100 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (100 mg/5 ml).

Un flacon de 15 ml contient 259,95 mg d'irinotécan équivalent à 300 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (300 mg/15 ml).

Excipient(s) à effet notable  
sorbitol

CAMPTO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion contient 90 mg de sorbitol (E420) dans chaque 2 ml de solution, équivalant à 90 mg/2 ml.

CAMPTO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion contient 225 mg de sorbitol (E420) dans chaque 5 ml de solution, équivalant à 225 mg/5 ml.

CAMPTO 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion contient 675 mg de sorbitol (E420) dans chaque 15 ml de solution, équivalant à 675 mg/15 ml.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

### 4. DONNÉES CLINIQUES

#### 4.1 Indication thérapeutique

CAMPTO est indiqué dans le traitement des patients avec cancer colorectal avancé :

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

CAMPTO en association avec le cétuximab est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal métastatique avec gène RAS de type sauvage, exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui n'ont jamais été traités pour une maladie métastatique ou après l'échec d'un traitement cytotoxique incluant l'irinotécan (voir rubrique 5.1).

CAMPTO en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bévacizumab est indiqué en traitement de première ligne des patients atteints d'un carcinome métastatique du côlon ou du rectum.

CAMPTO en association avec la capécitabine avec ou sans bévacicumab est indiqué en traitement de première ligne des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique.

## 4.2 Posologie et mode d'administration

### Posologie

Réservé à l'adulte. La solution pour perfusion CAMPTO doit être perfusée dans une veine périphérique ou centrale.

*Posologie recommandée :*

#### En monothérapie (chez un patient prétraité)

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

#### En association (chez un patient non prétraité)

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

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

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

Pour la posologie et le mode d'administration concomitante du cétuximab, se référer aux informations concernant ce médicament.

La dose d'irinotécan utilisée est généralement la même que celle administrée au cours des derniers cycles du régime précédent contenant de l'irinotécan. L'irinotécan doit être administré au moins une heure après la fin de la perfusion du cétuximab.

Pour la posologie et le mode d'administration du bévacicumab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bévacicumab.

Pour la posologie et le mode d'administration de l'association avec la capécitabine, voir rubrique 5.1 et les rubriques appropriées du Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine.

#### *Ajustements posologiques :*

CAMPTO doit être administré après récupération convenable de tous les événements indésirables jusqu'au 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.

À chaque début de perfusion ultérieure du traitement, la posologie de CAMPTO, et de 5FU lorsque d'application, devra être réduite en tenant compte des événements indésirables du plus haut grade observés au cours de la perfusion précédente. Le traitement doit être retardé d'une ou deux semaines afin de permettre une récupération des événements indésirables liés au traitement.

La posologie de CAMPTO, et/ou de 5FU lorsque d'application, devra être réduite de 15 à 20 % si les événements indésirables suivants se présentent :

- 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 visant à modifier la dose du cétuximab lorsqu'il est administré en association avec l'irinotécan, doivent être suivies conformément aux informations concernant ce médicament.

Lorsque CAMPTO est associé à la capécitabine chez des patients de 65 ans ou plus, il est recommandé de réduire la dose initiale de capécitabine à 800 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour, conformément au Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine. Se référer également aux recommandations faites dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine concernant les modifications de dose dans le schéma combiné.

#### *Durée de traitement :*

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

#### *Populations spéciales :*

##### Patients présentant une insuffisance hépatique :

En monothérapie : le taux sanguin de bilirubine [jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)] chez des patients ayant un indice de performance  $\leq 2$  déterminera la dose initiale de CAMPTO. Chez les patients ayant une hyperbilirubinémie et un temps de prothrombine supérieur à 50 %, la clairance de l'irinotécan est diminuée (voir rubrique 5.2) et par conséquent le risque d'hémotoxicité est accru. Aussi, une surveillance hebdomadaire de l'hémodiagramme complet devra être réalisée pour cette population de patients.

- Chez les patients ayant un taux de bilirubine allant jusqu'à 1,5 fois la LSN, la dose recommandée de CAMPTO est de 350 mg/m<sup>2</sup>,
- Chez les patients ayant un taux de bilirubine allant de 1,5 à 3 fois la LSN, la dose recommandée de CAMPTO est de 200 mg/m<sup>2</sup>,
- Les patients ayant un taux de bilirubine supérieur à 3 fois la LSN ne doivent pas être traités avec CAMPTO (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique traités par CAMPTO en association.

##### Patients présentant une insuffisance rénale :

Aucune étude spécifique n'ayant été réalisée chez les insuffisants rénaux, CAMPTO n'est pas recommandé chez cette population (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 devrait demander une surveillance plus étroite (voir rubrique 4.4).

##### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de CAMPTO 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**

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

Pour les contre-indications additionnelles du cétuximab, du bévacizumab ou de la capécitabine, se référer aux informations concernant ces médicaments.

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

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

Etant donné la nature et la fréquence de survenue des événements indésirables, l'utilisation de CAMPTO 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, en particulier un indice de performance de grade OMS = 2 ;
- dans les très rares cas où il est prévisible que les patients n'observeront pas les recommandations de prise en charge des événements indésirables (nécessité d'un traitement antidiarrhéique immédiat et prolongé et de la prise abondante de liquide dès qu'une diarrhée tardive apparaît). Un suivi strict de tels patients à l'hôpital est recommandé.

Lorsque CAMPTO 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) peut être envisagé chez des patients qui peuvent nécessiter 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 CAMPTO et à tout moment avant le cycle suivant. En monothérapie, le délai médian d'apparition de la première selle liquide était le 5<sup>e</sup> jour après la perfusion de CAMPTO. Les patients doivent prévenir rapidement leur médecin de son apparition et débiter immédiatement un traitement adapté.

Le risque de diarrhée est accru chez les patients ayant reçu une radiothérapie abdominale/ pelvienne, chez les patients ayant une hyperleucocytose initiale, chez ceux avec un indice de performance  $\geq 2$  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 riches en électrolytes et doit débiter immédiatement un traitement antidiarrhéique approprié. L'ordonnance de prescription de ce traitement antidiarrhéique sera établie dans le service où CAMPTO a été administré. À sa sortie de l'hôpital,

le patient devra se procurer le médicament prescrit afin de pouvoir traiter la diarrhée dès sa survenue. De plus, il doit informer son médecin ou le service ayant administré CAMPTO de l'apparition de la diarrhée.

Le traitement antidiarrhéique actuellement recommandé consiste en de doses élevées 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, pendant plus de 48 heures consécutives, en raison du risque d'iléus paralytique, et pas pendant moins de 12 heures.

Un antibiotique prophylactique à large spectre doit être associé au traitement antidiarrhéique dans les cas de diarrhée concomitante à une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles  $< 500$  cellules/mm<sup>3</sup>).

Une hospitalisation, associée à une antibiothérapie, est recommandée dans les cas suivants afin de contrôler la diarrhée :

- diarrhée accompagnée de fièvre,
- diarrhée sévère (demandant une réhydratation intraveineuse),
- diarrhée persistante plus de 48 heures après instauration du traitement à doses élevées de loperamide.

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

Chez les patients ayant présenté une diarrhée 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 de 1,0 mg/dl ou plus étaient aussi à 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 l'hémogramme complet est recommandée pendant le traitement par CAMPTO. Les patients doivent être avertis du risque de neutropénie et de la signification importante 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 présenté des événements hématologiques sévères, une réduction de dose est recommandée pour l'administration suivante (voir rubrique 4.2).

Chez les patients ayant une diarrhée sévère, le risque d'infection et de toxicité hématologique augmente. Un hémogramme complet doit être réalisé chez ces patients.

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

Les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1, tels que les patients atteints du syndrome de Gilbert (par exemple 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 le niveau de dose d'irinotécan.

Bien qu'aucune diminution précise de la dose initiale n'ait été établie, une réduction de la dose initiale d'irinotécan doit être envisagée chez les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1, en particulier les patients auxquels on administre des doses  $> 180$  mg/m<sup>2</sup> ou les patients fragiles. Il convient de

prendre en considération les directives cliniques en vigueur en matière de recommandations posologiques chez cette population de patients. Les doses ultérieures peuvent être augmentées en fonction de la tolérance individuelle du patient au traitement.

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

### Insuffisance hépatique

Avant et dès le début de chaque cycle, il est nécessaire de réaliser un bilan hépatique.

Une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme complet doit être faite chez les patients ayant un taux de bilirubine entre 1,5 et 3 fois la LSN, en raison d'une diminution de la clairance de l'irinotécan (voir rubrique 5.2) qui augmente le risque d'hémotoxicité dans cette population. Pour les patients ayant un taux de bilirubine supérieure à 3 fois la LSN, voir rubrique 4.3.

### Nausées et vomissements

Un traitement antiémétique prophylactique est recommandé avant chaque administration de CAMPTO. 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 d'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 ou peu après une perfusion d'irinotécan, 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. Lorsqu'un syndrome cholinergique aigu sévère a été observé, l'utilisation de sulfate d'atropine à titre prophylactique est recommandée lors des administrations ultérieures de CAMPTO.

### Affections respiratoires

La pneumopathie interstitielle qui se traduit par une infiltration pulmonaire est peu fréquente lors du traitement sous irinotécan. La pneumopathie interstitielle peut être fatale. Des facteurs de risque possiblement associés au développement d'une pneumopathie interstitielle incluent l'utilisation des médicaments pneumotoxiques, la radiothérapie et des facteurs de stimulation des colonies (*colony stimulating factors*). Les patients qui présentent des facteurs de risque doivent être étroitement surveillés avant et durant le traitement par irinotécan en vue de détecter des symptômes respiratoires.

### 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 de CAMPTO doit être fait avec précaution dans cette population (voir rubrique 4.2).

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

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

#### Fonction 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 (par 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 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.

#### Autres

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

Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou d'insuffisance circulatoire 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 CAMPTO (voir rubriques 4.3 et 4.6).**

Ce médicament contient du sorbitol (voir rubrique 2). Le sorbitol est une source de fructose. 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 fait l'objet d'un diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du 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.

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

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

### **Utilisation concomitante contre-indiquée (voir rubrique 4.3)**

#### *Millepertuis :*

Diminution des concentrations plasmatiques de SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Dans une petite étude pharmacocinétique (n = 5), dans laquelle l'irinotécan 350 mg/m<sup>2</sup> était administré simultanément au millepertuis (*Hypericum perforatum*) 900 mg, une diminution de 42 % des concentrations plasmatiques de SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan, a été observée. En conséquence, le millepertuis ne doit pas être administré avec l'irinotécan.

#### *Vaccins vivants atténués (par ex., vaccin contre la fièvre jaune) :*

Risque de réaction généralisée, possiblement fatale, aux vaccins. L'utilisation concomitante est contre-indiquée durant le traitement par irinotécan et pendant 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Les vaccins à virus tué ou inactivé peuvent être administrés ; cependant, la réponse à ces vaccins peut être diminuée.

### **Utilisation concomitante non recommandée (voir rubrique 4.4)**

L'administration concomitante d'irinotécan avec de puissants inhibiteurs ou inducteurs 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)*

Risque de réduction de l'exposition à l'irinotécan, au SN-38 et au SN-38 glucuronide et de réduction des effets pharmacodynamiques. Plusieurs études ont montré que l'administration concomitante

d'antiépileptiques inducteurs de CYP3A entraîne une exposition réduite à l'irinotécan, au SN-38 et au SN-38 glucuronide et réduit les effets pharmacodynamiques. Les effets de tels antiépileptiques se sont traduits par une diminution de 50 % ou plus de l'ASC de SN-38 et SN-38G. En plus de l'induction des enzymes du CYP3A4, une glucuronidation et une excrétion biliaire accrues peuvent jouer un rôle dans la réduction de l'exposition à l'irinotécan et ses métabolites. De plus, avec la phénytoïne : risque d'exacerbation des convulsions résultant de la diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne due au médicament cytotoxique.

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

Une étude a montré que l'administration concomitante de kétoconazole, comparée à l'irinotécan seul, a entraîné une diminution de 87 % de l'ASC de l'APC et une augmentation de 109 % de l'ASC de SN-38.

*Inhibiteurs de l'UGT1A1 (par ex. 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 l'association ne peut être évitée.

*Autres inhibiteurs du CYP3A4 (par ex. crizotinib, idélalisib)*

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

#### Précautions d'emploi

*Antagonistes de la vitamine K :*

Risque accru d'hémorragies et d'événements thrombotiques au cours des maladies tumorales. Si des antagonistes de la vitamine K sont indiqués, la surveillance par l'intermédiaire de l'INR (*International Normalised Ratio*) devra être pratiquée plus fréquemment.

#### Utilisation concomitante avec précaution

*Agents immunosuppresseurs (par ex. ciclosporine, tacrolimus) :*

Immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération.

*Agents bloquants neuromusculaires :*

L'interaction entre l'irinotécan et les agents bloquants neuromusculaires ne peut pas être exclue. Du fait de l'activité anticholinestérase de CAMPTO, les médicaments avec une activité anticholinestérase peuvent prolonger les effets bloquants neuromusculaires du suxaméthonium et le blocage neuromusculaire d'agents non dépolarisants peut être antagonisé.

#### Autres associations

*5-fluorouracile/acide folinique :*

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

*Bévacizumab :*

les résultats d'un essai d'interaction médicamenteuse dédié n'ont démontré aucun effet significatif du bévacicumab sur la pharmacocinétique de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38. Cependant, cela ne permet pas d'exclure une augmentation de la toxicité en raison de leurs propriétés pharmacologiques.

#### *Cétuximab :*

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

#### *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, CAMPTO 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 CAMPTO (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 CAMPTO, 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

CAMPTO a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du potentiel de vertiges ou de troubles visuels pouvant se produire dans les 24 heures après l'administration du CAMPTO, et doivent éviter la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines si de tels symptômes apparaissent.

## 4.8 Effets indésirables

### Études cliniques

De nombreuses données relatives aux effets indésirables ont été collectées dans les études menées sur le cancer colorectal métastatique ; les fréquences sont présentées ci-après. Les effets indésirables relatifs aux autres indications sont supposés similaires à ceux du cancer colorectal.

Les effets indésirables limitant la dose les plus fréquents ( $\geq 1/10$ ) de l'irinotécan sont une diarrhée tardive (survenant plus de 24 heures après l'administration) et des troubles sanguins comprenant neutropénie, anémie et thrombocytopénie.

La neutropénie est un effet toxique limitant la dose. La neutropénie était réversible et non cumulative ; le délai médian jusqu'au nadir était de 8 jours, que ce soit en monothérapie ou en association.

Un syndrome cholinergique aigu, transitoire et sévère, a été très fréquemment observé.

Les principaux symptômes étaient définis par une diarrhée précoce et divers autres symptômes comme la douleur abdominale, la sudation, le myosis et le ptyalisme pendant ou dans les 24 heures après la perfusion de CAMPTO. Ces symptômes disparaissent après l'administration d'atropine (voir rubrique 4.4).

### Monothérapie

Les effets indésirables suivants considérés comme possiblement ou probablement liés à l'administration de CAMPTO ont été rapportés sur 765 patients à la dose recommandée de 350 mg/m<sup>2</sup> en monothérapie. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) et très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

<b>Effets indésirables rapportés avec CAMPTO en monothérapie (schéma de 350 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines)</b>		
<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>	<b>Terme préféré</b>
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie
	Très fréquent	Anémie
	Fréquent	Thrombocytopénie
	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	Alopécie (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Inflammation muqueuse
	Très fréquent	Pyrexie
	Très fréquent	Asthénie
Investigations	Fréquent	Créatininémie augmentée
	Fréquent	Transaminases (ASAT et ALAT) augmentées
	Fréquent	Bilirubinémie augmentée

	Fréquent	Phosphatase alcaline sanguine augmentée
--	----------	---

*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 5<sup>e</sup> jour après la perfusion de CAMPTO.

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.

La **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 22<sup>e</sup> jour.

Une **neutropénie fébrile** a été rapportée chez 6,2 % des patients et dans 1,7 % des cycles.

Des **infections** sont survenues chez environ 10,3 % des patients (2,5 % des cycles) et ont été associées 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 22<sup>e</sup> jour.

### **Syndrome cholinergique aigu**

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

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

Une **pyrexie** non accompagnée d'infection ou de neutropénie sévère concomitante est survenue chez 12 % des patients traités par 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'irinotécan.

Rien ne prouve que le profil de sécurité de l'irinotécan 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 dermatite acnéiforme chez 88 % des patients). Pour plus

d'informations sur les effets indésirables de l'irinotécan en association avec le cétuximab, se référer également à leurs Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs.

Les réactions médicamenteuses indésirables rapportées chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan, en plus de ceux 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* : hypersensibilité, ischémie myocardique/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 ceux 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 myocardique/infarctus. Pour une information complète sur les effets indésirables de la capécitabine et du bévacizumab, se référer aux Résumés des Caractéristiques du Produit respectifs de capécitabine et bévacizumab.

Une hypertension de grade 3 était le principal risque significatif lié à l'ajout de bévacizumab à un bolus de CAMPTO/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 de CAMPTO/5FU/AF seul. Pour obtenir des informations relatives aux effets indésirables en association avec le bévacizumab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bévacizumab.

CAMPTO 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 NCI, potentiellement ou probablement liés au médicament, dans les classes de systèmes d'organes du MedDRA, affections hématologiques et du système lymphatique, affections gastro-intestinales et affections de la peau et du tissu sous-cutané.

Les effets indésirables suivants considérés comme potentiellement ou probablement liés à l'administration de CAMPTO ont été rapportés chez 145 patients traités par CAMPTO 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 CAMPTO en traitement combiné (schéma de 180 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 semaines)</b>		
<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>	<b>Terme préféré</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	Très fréquent	Alopécie (réversible)

sous-cutané		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Inflammation muqueuse
	Très fréquent	Asthénie
	Fréquent	Pyrexie
Investigations	Très fréquent	Transaminases (ASAT et ALAT) augmentées
	Très fréquent	Bilirubinémie augmentée
	Très fréquent	Phosphatase alcaline sanguine augmentée

*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 CAMPTO et/ ou au lopéramide 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.

Une **neutropénie fébrile** a été rapportée chez 3,4 % des patients et dans 0,9 % des cycles.

Des **infections** sont survenues chez environ 2 % des patients (0,5 % des cycles) et ont été associées 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 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.

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

L'**asthénie** sévère était observée chez 6,2 % des patients traités par association. L'imputabilité à CAMPTO 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 ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS DANS LES ÉTUDES CLINIQUES MENÉES AVEC LE SCHÉMA HEBDOMADAIRE DE CAMPTO

Les événements indésirables liés au médicament supplémentaires suivants ont été rapportés dans les études cliniques menées avec l'irinotécan : douleur, septicémie, trouble anorectal, infection à *Candida* gastro-intestinale, hypomagnésémie, éruption cutanée, signes cutanés, troubles de la démarche, confusion, céphalée, syncope, bouffées de chaleur, bradycardie, infection des voies urinaires, douleur mammaire, gamma-glutamyltransférase 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 thrombo-emboliques (thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde, embolie périphérique, embolie pulmonaire, thrombophlébite, thrombose et mort subite) (voir rubrique 4.4).

## PHARMACOVIGILANCE

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

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme préféré
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*</li> <li>• Infections virales†</li> </ul>
Affections hématologiques et du système lymphatique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thrombocytopénie avec anticorps antiplaquettaires</li> </ul>
Affections du système immunitaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypersensibilité</li> <li>• Réaction anaphylactique</li> </ul>
Troubles 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>• Trouble 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>
Affections vasculaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypotension‡</li> </ul>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Une pneumopathie interstitielle caractérisée par une infiltration pulmonaire 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> <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> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colite ulcéralive</li> <li>• Enzymes pancréatiques augmentées (symptomatiques ou asymptomatiques)</li> <li>• Perforation intestinale</li> </ul>
Affections hépatobiliaires	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stéatohépatite</li> <li>• Stéatose hépatique</li> </ul>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Réaction cutanée</li> </ul>
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crampes</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>• Réaction au site de perfusion</li> </ul>
Investigations	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amylase augmentée</li> <li>• Lipase augmentée</li> <li>• Hypokaliémie</li> <li>• Hyponatrémie essentiellement liée à la diarrhée et aux vomissements</li> <li>• Transaminases augmentées (c'est-à-dire ASAT et ALAT) en l'absence de progression de métastases hépatiques ont été rapportés très rarement.</li> </ul>

\*par exemple, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, aspergillose bronchopulmonaire, candidose systémique.

†par exemple, zona, grippe, réactivation de l'hépatite B, colite à cytomégalovirus.

‡ Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, hypotension ou d'insuffisance cardio-circulatoire 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.

#### 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 :

**Belgique** : l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

[www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance:

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

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

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé.

Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## 4.9 Surdosage

### Symptômes

Des cas de surdosage à des doses jusqu'à approximativement deux fois la dose thérapeutique recommandée, qui peuvent être fatales, ont été rapportés. Les effets indésirables les plus significatifs qui ont été rapportés étaient les neutropénies sévères et la diarrhée sévère.

### Prise en charge

Il n'existe aucun antidote connu pour le CAMPTO. Un traitement maximum de soutien doit être instauré afin de prévenir la déshydratation due à la diarrhée et pour traiter toutes complications infectieuses.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Cytostatique inhibiteur de la topoisomérase I. 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 un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I. Il est métabolisé par la carboxylestérase dans la plupart des tissus en le SN-38 qui s'est révélé plus actif que l'irinotécan sur la topoisomérase I purifiée et plus cytotoxique que l'irinotécan 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 d'un seul brin de l'ADN qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de l'activité cytotoxique. Celle-ci s'est avérée tributaire du temps et était spécifique de la phase S.

*In vitro*, l'irinotécan et le SN-38 n'ont pas été significativement reconnus par la P-glycoprotéine MDR et exercent des effets cytotoxiques sur des lignées des cellules résistantes à la doxorubicine et à la vinblastine. Par ailleurs, l'irinotécan possède une vaste activité antitumorale *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 exprimant la P-glycoprotéine MDR (leucémies P388 résistantes à la vincristine et à la doxorubicine).

Le principal effet pharmacologique de CAMPTO à côté de son activité antitumorale est l'inhibition de l'acétylcholinestérase.

##### *Données cliniques :*

#### En traitement combiné dans le traitement de première ligne du carcinome colorectal métastatique

##### *En traitement combiné avec l'acide folinique et le 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 CAMPTO 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 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 de CAMPTO de 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 (2300 mg/m<sup>2</sup> en perfusion intraveineuse de 24 heures) pendant 6 semaines.

Dans l'essai d'association avec les 2 schémas décrits ci-dessus, l'efficacité de CAMPTO a été évaluée sur 198 patients.

Schémas combinés	Schéma hebdomadaire	Schéma toutes les 2
------------------	---------------------	---------------------

	(n=198)		(n=50)		semaines (n=148)	
	CAMPTO + 5FU/AF	5FU/AF	CAMPTO + 5FU/AF	5FU/AF	CAMPTO + 5FU/AF	5FU/AF
Taux de réponse (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
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
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
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
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
p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Survie médiane (mois)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU : 5-fluorouracile

AF : acide folinique

NS : non significatif

\* selon l'analyse de population du protocole

Dans le schéma hebdomadaire, l'incidence des diarrhées sévères était de 44,4 % chez les patients traités par CAMPTO en association avec 5FU/AF et 25,6 % chez les patients traités par 5FU/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 CAMPTO en association avec 5FU/AF et 2,4 % chez les patients traités par 5FU/AF seul.

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

La qualité de vie a été évaluée dans cet étude de phase III à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. Le délai avant détérioration définitive est constamment survenu plus tardivement dans les groupes CAMPTO. L'évolution de la Santé globale / Qualité de vie était légèrement meilleure dans le groupe CAMPTO en association, bien que non significative, montrant que CAMPTO est efficace en association tout en conservant la qualité de vie.

*En traitement combiné avec le bévacicumab :*

Un essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle, contrôlé par un traitement actif, a évalué le bévacicumab en association avec CAMPTO/5FU/AF en traitement de première ligne du carcinome métastatique du côlon ou du rectum (étude AVF2107g). L'ajout de bévacicumab à l'association de CAMPTO/5FU/AF a conduit à une augmentation statistiquement significative de la survie globale. Le bénéfice clinique, mesuré par la survie globale, a été observé dans tous les sous-groupes de patients, y compris ceux déterminés en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de performance, de la localisation de la tumeur primaire, du nombre d'organes atteints et de la durée de la maladie métastatique. Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit du bévacicumab. Les résultats d'efficacité de l'étude AVF2107g sont résumés dans le tableau suivant :

	AVF2107g	
	Bras 1 CAMPTO/5FU/AF + Placebo	Bras 2 CAMPTO/5FU/AF + Bévacicumab <sup>a</sup>

Nombre de patients	411	402
Survie globale		
Temps médian (mois)	15,6	20,3
Intervalle de confiance à 95 %	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Hazard ratio <sup>b</sup>		0,660
Valeur de p		0,00004
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	6,2	10,6
Hazard ratio		0,54
Valeur de p		< 0,0001
Taux de réponse global		
Taux (%)	34,8	44,8
IC 95 %	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Valeur de p		0,0036
Durée de la réponse		
Temps médian (mois)	7,1	10,4
Percentile 25–75 (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 bras témoin.

*En traitement combiné avec le cétuximab :*

EMR 62 202-013 : Cette étude randomisée menée chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui n'avaient jamais été traités pour une maladie métastatique a comparé l'association cétuximab et irinotécan plus 5-fluorouracile/acide folinique en perfusion (5FU/AF) (599 patients) avec le même schéma chimiothérapeutique administré seul (599 patients). La proportion de patients atteints de tumeurs avec gène RAS de type sauvage dans la population de patients évaluable en termes de statut RAS était de 64 %.

Les données d'efficacité générées dans cette étude sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Variable/statistique	Population globale		Population avec RAS sauvage	
	Cétuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cétuximab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
<b>ORR</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>PFS</b>				
Hazard ratio (IC 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 5FU/AF en perfusion ; ORR = taux de réponses objectives (patients ayant une réponse complète ou partielle) ; PFS = survie sans progression

*En traitement combiné avec la capécitabine :*

Les données d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée (CAIRO) appuient l'utilisation de la capécitabine à une dose initiale de 1000 mg/m<sup>2</sup> pendant 2 semaines toutes les 3 semaines en association avec l'irinotécan dans le traitement de première ligne de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Huit

cent vingt (820) patients ont été randomisés pour recevoir un traitement séquentiel (n = 410) ou un traitement combiné (n = 410). Le traitement séquentiel comprenait le traitement de première ligne par la capécitabine (1250 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours), l'irinotécan en deuxième ligne (350 mg/m<sup>2</sup> au jour 1) et en troisième ligne l'association de capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) et d'oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> au jour 1). Le traitement combiné comprenait le traitement de première ligne par la capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) associée à l'irinotécan (250 mg/m<sup>2</sup> au jour 1) (XELIRI) et la capécitabine en deuxième ligne (1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 14 jours) plus l'oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> au jour 1). Tous les cycles de traitement ont été administrés à intervalles de 3 semaines. Dans le traitement de première ligne, la survie médiane sans progression dans la population en intention de traiter était de 5,8 mois (IC à 95 %, 5,1 - 6,2 mois) pour la capécitabine en monothérapie et de 7,8 mois (IC à 95 %, 7,0 - 8,3 mois) pour le XELIRI (p = 0,0002).

Les données d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase II, multicentrique, randomisée, contrôlée (AIO KRK 0604) appuient l'utilisation de la capécitabine à une dose initiale de 800 mg/m<sup>2</sup> pendant 2 semaines toutes les 3 semaines en association avec l'irinotécan et le bévécizumab dans le traitement de première ligne de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Cent quinze (115) patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par la capécitabine associée à l'irinotécan (XELIRI) et le bévécizumab : capécitabine (800 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant 2 semaines, suivi d'une période de repos de 7 jours), irinotécan (200 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 30 minutes au jour 1 toutes les 3 semaines) et bévécizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour 1 toutes les 3 semaines) ; 118 patients au total ont été randomisés vers un traitement par la capécitabine associée à l'oxaliplatine plus bévécizumab : capécitabine (1000 mg/m<sup>2</sup> deux fois par jour pendant deux semaines, suivi d'une période de repos de 7 jours), oxaliplatine (130 mg/m<sup>2</sup> en perfusion de 2 heures au jour 1 toutes les 3 semaines) et bévécizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au 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 bévécizumab) contre 74 % (XELOX plus bévécizumab). Le taux de réponse globale (réponse complète plus réponse partielle) était de 45 % (XELOX plus bévécizumab) contre 47 % (XELIRI plus bévécizumab).

*En monothérapie dans le traitement de deuxième ligne du carcinome colorectal métastatique :*

Des études cliniques de phase II/III ont été menées avec le schéma d'administration toutes les 3 semaines chez plus de 980 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui n'avaient pas répondu à un schéma antérieur par 5FU. L'efficacité de CAMPTO a été évaluée chez 765 patients présentant une progression documentée sous 5FU lors de l'entrée dans l'étude.

	Phase III					
	CAMPTO versus soins de soutien			CAMPTO versus 5FU		
	CAMPTO n=183	Soins de soutien n=90	Valeurs de p	CAMPTO n=127	5FU n=129	Valeurs de 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 = Pas d'application

\* Différence statistiquement significative

Dans les études de phase II menées sur 455 patients selon le schéma d'administration toutes les 3 semaines, la survie sans progression à 6 mois était de 30 % et la survie médiane était de 9 mois. Le délai médian avant progression était de 18 semaines.

En outre, des études de phase II non comparatives ont été réalisées chez 304 patients traités avec un schéma hebdomadaire, à une dose de 125 mg/m<sup>2</sup> administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes pendant 4 semaines consécutives, suivies d'une période de repos de 2 semaines. Dans ces études, le délai médian avant progression était de 17 semaines et la survie médiane était de 10 mois. Un profil de sécurité similaire a été observé dans le schéma hebdomadaire chez 193 patients à la dose initiale de 125 mg/m<sup>2</sup>, comparé au schéma d'administration toutes les 3 semaines. Le délai médian de survenue des premières selles liquides était de 11 jours.

*En traitement combiné avec le cétuximab après l'échec d'un traitement cytotoxique incluant de l'irinotécan :*

L'efficacité de l'association du cétuximab à l'irinotécan a été étudiée dans deux études cliniques. Un total de 356 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR a reçu l'association. Ces patients avaient récemment connu un échec à un traitement cytotoxique incluant de l'irinotécan. Ils avaient un indice de performance de Karnofsky d'au moins 60, la majorité ayant un indice de  $\geq 80$ .

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

IMCL CP02-9923 : cette étude ouverte à un seul bras 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 %	Média ne	IC 95 %	Média ne	IC 95 %
Cétuximab + irinotécan									
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
Cétuximab									
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 ; DCR = taux de contrôle de la maladie (patients avec réponse complète, réponse partielle ou stabilisation de la maladie pendant au moins 6 semaines) ; ORR = taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle) ; OS = durée de survie globale ; PFS = survie sans progression.

L'efficacité de l'association du cétuximab et de l'irinotécan était supérieure à celle de la monothérapie par cétuximab, 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 randomisé, aucun effet sur la survie globale n'a été mis en évidence (hazard ratio de 0,91 ; p = 0,48).

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

À la fin de la perfusion, à la dose recommandée de 350 mg/m<sup>2</sup>, les concentrations moyennes des pics plasmatiques étaient pour l'irinotécan de 7,7 mcg/ml et pour le SN-38 de 56 ng/ml, avec des aires sous la

courbe (ASC) correspondantes de 34 mcg.h/ml et 451 ng.h/ml. Une large variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est observée généralement pour le métabolite SN-38.

### Distribution

Dans une étude de phase I, conduite chez 60 patients traités selon le schéma d'administration d'une perfusion intraveineuse 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>) était 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 SN-38.

### Biotransformation

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

Deux voies métaboliques représentent chacune au moins 12 % de la dose :

- une hydrolyse par carboxylestérase en métabolite actif SN-38. Le SN-38 est principalement éliminé par glucuronidation et ensuite par excrétion biliaire et rénale (moins de 0,5 % de la dose d'irinotécan). Le SN-38 glucuronidé est probablement hydrolysé ensuite dans les intestins.
- l'oxydation dépendante des enzymes du cytochrome P450 3A aboutissant à l'ouverture du noyau extérieur de pipéridine et résultant en un dérivé primaire d'amine (NPC) et un dérivé d'acide aminopentanoïque (APC) (voir rubrique 4.5).

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

### Élimination

Dans une étude de phase I, conduite chez 60 patients traités selon le schéma d'administration d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 100 à 750 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines, l'irinotécan avait un profil d'élimination biphasique ou triphasique. La clairance plasmatique moyenne était de 15 l/h/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 de 2,5 heures, et la demi-vie de la phase terminale était de 14,2 heures. Le SN-38 avait un profil d'élimination biphasique avec une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 13,8 heures.

La clairance de l'irinotécan diminue d'environ 40 % chez les patients ayant un taux de bilirubinémie compris entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale. Chez ces patients, une dose d'irinotécan de 200 mg/m<sup>2</sup> entraîne une exposition médicamenteuse plasmatique comparable à celle observée avec 350 mg/m<sup>2</sup> chez des patients cancéreux ayant des paramètres hépatiques normaux.

### Linéarité/non-linéarité

Une analyse pharmacocinétique de population avec l'irinotécan a été réalisée chez 148 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et traités avec des différents schémas et des différentes posologies dans des essais de phase II. Les paramètres pharmacocinétiques estimés avec un modèle à 3 compartiments étaient similaires à ceux observés lors des études 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-1 ; leur pharmacocinétique était indépendante du nombre des cycles précédents et du schéma d'administration.

### Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'intensité des toxicités majeures rencontrées avec CAMPTO (par ex. la leuconéutropénie et la diarrhée) est en rapport avec l'exposition (ASC) à la molécule-mère et au métabolite SN-38. Des corrélations significatives ont été observées entre la toxicité hématologique (diminution du taux des globules blancs et des neutrophiles au nadir) ou l'intensité de la diarrhée et les ASC 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 variants les mieux caractérisés du gène UGT1A1 sont UGT1A1\*28 et UGT1A1\*6. Ces variants et d'autres déficiences congénitales dans l'expression de l'UGT1A1 (telles que le syndrome de Gilbert et la maladie de Crigler-Najjar) sont associés à une activité réduite de cette enzyme.

Les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1 (par exemple homozygotes pour les variants UGT1A1\*28 ou \*6), présentent un risque accru de développer des effets indésirables sévères, notamment une neutropénie et une diarrhée après un traitement par irinotécan, en conséquence de l'accumulation de SN-38. Les données de plusieurs méta-analyses indiquent un risque accru pour les patients recevant des doses d'irinotécan > 180 mg/m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.4).

Le génotypage de l'UGT1A1 peut être utilisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée. La variation homozygote UGT1A1\*28 est présente à une fréquence de 8 à 20 % chez la population européenne, africaine, proche-orientale et latino-américaine. Le variant \*6 est quasiment absent chez ces populations. Dans la population d'Asie de l'Est, la fréquence de \*28/\*28 est d'environ 1 – 4 %, 3 – 8 % pour \*6/\*28 et 2 – 6 % pour \*6/\*6. Dans la population d'Asie centrale et du Sud, la fréquence 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 *in vitro* dans le test d'aberration chromosomique 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 CAMPTO 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 les rats et les lapins pour des doses inférieures à la dose thérapeutique humaine. 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

## 6.1 Liste des excipients

Sorbitol E420,  
acide lactique,  
hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH à 3,5),  
acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH),  
eau pour préparations injectables.

## 6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

## 6.3 Durée de conservation

La durée de conservation des flacons non ouverts est de 24 mois (présentation 40 mg/2 ml) ou de 36 mois (présentations 100 mg/5 ml et 300 mg/15 ml).

La solution CAMPTO est physiquement et chimiquement stable avec des solutions pour perfusion (solution de chlorure de sodium à 0,9 % (w/v) et solution de glucose à 5 % (w/v)) pendant maximum 28 jours lorsqu'elles sont conservées dans des récipients PEBD et PVC à 5°C ou à 30°C et à l'abri de la lumière. En cas d'exposition à la lumière, la stabilité physico-chimique a été démontrée pour un maximum de 3 jours.

Il est toutefois recommandé, pour réduire le risque microbiologique, que les solutions pour perfusion soient préparées immédiatement avant l'utilisation et que la perfusion soit commencée le plus rapidement possible après la préparation. Si les solutions ne sont pas utilisées immédiatement, la durée et les conditions de conservation avant l'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas être supérieures à 24 heures à 2°C-8°C, sauf si la dilution a eu lieu dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

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

- A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
- A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons individuels Onco-Tain en verre de couleur ambrée, munis d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle. Les flacons contiennent 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml ou 300 mg/15 ml de solution.

Onco-Tain est le système de protection externe du flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comme tous les agents antinéoplasiques, CAMPTO doit être préparé et manipulé avec précaution. Il est indispensable d'utiliser des lunettes, un masque et des gants.

En cas de contact cutané avec la solution ou la solution à perfuser CAMPTO, il convient de laver immédiatement et soigneusement à l'eau et au savon. En cas de contact des membranes muqueuses avec la solution ou la solution à perfuser CAMPTO, celle-ci doit être lavée immédiatement à l'eau.

Préparation pour l'administration de la perfusion intraveineuse :

Comme pour tout autre médicament injectable, LA SOLUTION DE CAMPTO DOIT ÊTRE PRÉPARÉE DE MANIÈRE ASEPTIQUE (voir rubrique 6.3).

Si un précipité quelconque est observé dans les flacons ou après dilution, le produit doit être détruit selon les procédures standard pour les agents cytotoxiques.

A l'aide d'une seringue graduée, prélever dans le flacon la quantité voulue de la solution de CAMPTO de manière aseptique 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 glucosée à 5 %. Mélanger soigneusement la solution à perfuser par rotation manuelle.

#### Élimination :

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

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

Pfizer NV/SA, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique

### **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

40 mg/2 ml : BE181291 / LU : 2008029708

100 mg/5 ml : BE181273 / LU : 2008029708

300 mg/15 ml : BE313485 / LU : 2008029708

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

Date de première autorisation : 05 mai 1995

Date de dernier renouvellement : 26 août 2014

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

05/2024

Date d'approbation du texte : 05/2024