

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1 DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Irinotecan Accord 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, équivalent à 17,33 mg d'irinotécan.

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

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

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

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

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

Excipient à effet notoire

Chaque ml contient 45 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Une solution transparente jaune pâle pratiquement exempte de particules. Le pH se situe environ entre 3,0 et 3,8, et l'osmolalité, environ entre 270 et 330 mOsm/kg.

4 DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal :

- en association au 5-fluorouracile et à l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour une maladie avancée,
- en monothérapie chez les patients pour lesquels un schéma thérapeutique établi à base de 5-fluorouracile a échoué.

Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion, en association au cétuximab, est indiqué pour le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique de type sauvage RAS, exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour une maladie métastatique, ou après échec d'un traitement cytotoxique comprenant de l'irinotécan (voir rubrique 5.1).

Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion, en association au 5-fluorouracile, à l'acide folinique et au bévacicumab, est indiqué pour le traitement de première intention des patients atteints d'un carcinome métastatique du côlon ou du rectum.

Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion, en association à la capécitabine, avec ou sans bévacicumab, est indiqué pour le traitement de première intention des patients atteints d'un carcinome colorectal métastatique.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte

Irinotecan Accord solution à diluer pour perfusion doit être perfusé dans une veine périphérique ou une veine centrale.

Posologie recommandée :

En monothérapie (pour un patient précédemment traité) :

La posologie recommandée d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion est de 350 mg/m², administrés toutes les trois semaines par perfusion intraveineuse sur une période de 30 à 90 minutes (voir rubriques 4.4 et 6.6).

En association à d'autres médicaments (pour un patient précédemment non traité) :

La sécurité d'emploi et l'efficacité d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion, en association au 5-fluorouracile (5FU) et à l'acide folinique (AF) ont été évaluées avec le schéma suivant (voir rubrique 5.1) :

- Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion plus 5FU/AF dans le cadre d'un schéma avec administration toutes les 2 semaines.

La posologie recommandée d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion consiste en une perfusion de 180 mg/m² administrée une fois toutes les deux semaines sur une période de 30 à 90 minutes, suivie d'une perfusion d'acide folinique et de 5-fluorouracile.

Pour la posologie et le mode d'administration du cétuximab utilisé de façon concomitante, veuillez vous reporter au résumé des caractéristiques du produit de ce médicament.

Normalement, la dose d'irinotécan utilisée est la même que celle administrée lors des derniers cycles du schéma antérieur à base d'irinotécan. L'irinotécan ne doit pas être administré avant qu'une heure au moins ne se soit écoulée depuis la fin de la perfusion de cétuximab.

Pour la posologie et le mode d'administration du bévacicumab, veuillez vous reporter au résumé des caractéristiques du produit du bévacicumab.

Pour la posologie et le mode d'administration de l'association à base de capécitabine, veuillez vous reporter à la rubrique 5.1, ainsi qu'aux rubriques correspondantes du résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Adaptations posologiques :

Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion doit être administré après rétablissement adéquat de tous les effets indésirables, jusqu'au Grade 0 ou 1 selon les critères NCI-CTC (*National*

Cancer Institute Common Toxicity Criteria) et lorsque la diarrhée liée au traitement est totalement résolue.

Au début d'un cycle de perfusion ultérieur, la dose d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion, et de 5FU le cas échéant, doit être réduite en fonction du grade le plus élevé d'effets indésirables observés lors de la perfusion précédente. Le traitement doit être différé d'une ou deux semaines afin de permettre le rétablissement des effets indésirables liés au traitement.

Lorsque les effets indésirables suivants se produisent, il convient de réduire de 15 à 20 % la dose d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion et/ou de 5FU le cas échéant :

- toxicité hématologique [neutropénie de Grade 4, neutropénie fébrile (neutropénie de Grade 3-4 et fièvre de Grade 2-4), thrombopénie et leucopénie (Grade 4)],
- toxicité non hématologique (Grade 3-4).

Lorsque le cétuximab est administré en association à l'irinotécan, il convient de suivre les recommandations relatives aux modifications posologiques pour le cétuximab qui figurent dans le résumé des caractéristiques du produit de ce médicament.

Veillez vous reporter au RCP du bévacicumab pour les mesures à prendre en cas de survenue d'effets indésirables provoqués par le bévacicumab.

En association à la capécitabine chez les patients âgés de 65 ans ou plus, il est recommandé de réduire la dose initiale de capécitabine à 800 mg/m² deux fois par jour conformément au résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine. Veuillez également vous reporter aux recommandations relatives aux modifications posologiques à apporter dans les schémas combinés, données dans le résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Durée du traitement :

Le traitement par Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion doit être poursuivi jusqu'à la survenue d'une progression objective de la maladie ou d'une toxicité inacceptable.

Populations particulières :

Patients présentant une altération de la fonction hépatique :

En monothérapie : chez les patients ayant un indice de performance ≤ 2 , les taux sanguins de bilirubine [jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)] devront déterminer la dose initiale d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion. Chez ces patients présentant une hyperbilirubinémie et un temps de prothrombine supérieur à 50 %, la clairance de l'irinotécan est diminuée (voir rubrique 5.2), ce qui accroît le risque d'hépatotoxicité. Dans cette population de patients, il convient donc de réaliser une surveillance hebdomadaire de la formule sanguine complète.

- Chez les patients dont le taux de bilirubine est jusqu'à 1,5 fois supérieur à la LSN, la posologie recommandée d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion est de 350 mg/m².
- Chez les patients dont le taux de bilirubine est compris entre 1,5 et 3 fois la LSN, la posologie recommandée d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion est de 200 mg/m².
- Les patients dont le taux de bilirubine est supérieur à 3 fois la LSN ne doivent pas être traités par Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Aucune donnée n'est disponible en ce qui concerne les patients atteints d'une insuffisance hépatique traités par Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion en association à d'autres produits.

Patients présentant une altération de la fonction rénale :

L'utilisation d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion est déconseillée chez les patients dont la fonction rénale est altérée, car il n'a pas été mené d'études au sein de cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2)

Sujets âgés :

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été menée chez les patients âgés. Néanmoins, la dose doit être choisie avec précaution en raison de l'incidence plus importante des altérations des fonctions biologiques présentées par cette population, chez laquelle une surveillance plus étroite s'impose (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité de l'irinotecan chez l'enfant n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Précautions à prendre avant de manipuler ou d'administrer le médicament

La solution d'irinotecan à diluer pour perfusion est cytotoxique. Pour des informations concernant la dilution, et les précautions particulières d'élimination et manipulation, 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 substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Allaitement (voir rubriques 4.4 et 4.6)
- Taux de bilirubine supérieur à 3 fois la limite supérieure de la normale (voir rubrique 4.4).
- Aplasie médullaire sévère.
- Indice de performance OMS > 2.
- Utilisation concomitante avec le millepertuis (voir rubrique 4.5).
- Vaccins vivants atténués (voir rubrique 4.5).

Pour les contre-indications supplémentaires du cétuximab ou du bévacizumab ou de la capécitabine, veuillez vous reporter aux résumés des caractéristiques du produit de ces médicaments.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion doit être réservée aux services hospitaliers spécialisés dans l'administration des chimiothérapies cytotoxiques, et ce médicament ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin spécialisé dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Compte tenu de la nature et de l'incidence des effets indésirables, Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion ne sera prescrit dans les cas suivants qu'après avoir examiné le rapport entre les bénéfices attendus et les risques thérapeutiques potentiels :

- chez les patients présentant un facteur de risque, en particulier ceux dont l'indice de performance OMS est égal à 2 ;
- dans les quelques rares cas où l'on estime qu'il est peu probable que les patients observent 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 l'apparition d'une diarrhée tardive). Une surveillance hospitalière stricte est recommandée pour ces patients.

Lorsqu'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion est utilisé en monothérapie, il est généralement prescrit selon le schéma thérapeutique avec administration toutes les 3 semaines. Toutefois, le schéma avec administration hebdomadaire (voir rubrique 5.1) peut être envisagé chez les patients qui pourraient nécessiter un suivi plus étroit ou qui présentent un risque particulier de neutropénie sévère.

Diarrhée tardive

Les patients doivent être avertis à propos du risque de diarrhée tardive survenant plus de 24 heures après l'administration d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion, et à n'importe quel moment avant le cycle suivant. En monothérapie, le délai médian de survenue des premières selles liquides était de 5 jours après la perfusion d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion. Les patients doivent informer rapidement leur médecin de l'apparition de cette diarrhée et commencer immédiatement un traitement approprié.

Le risque de diarrhée augmente chez les patients qui ont subi au préalable une radiothérapie abdominale/pelvienne, chez les patients présentant initialement une hyperleucocytose, chez les patients ayant un indice de performance ≥ 2 et chez les femmes. Si elle n'est pas traitée de façon adéquate, une diarrhée peut mettre en danger le pronostic vital, en particulier si le patient présente également une neutropénie.

Dès la survenue des premières selles liquides, le patient doit commencer à boire abondamment des boissons riches en électrolytes et il doit débiter immédiatement un traitement antidiarrhéique approprié. Ce traitement antidiarrhéique sera prescrit par le service dans lequel Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion a été administré. Après leur sortie de l'hôpital, les patients devront se procurer les médicaments prescrits afin de pouvoir traiter la diarrhée dès sa survenue. En outre, ils devront informer leur médecin ou le service ayant administré Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion en ce qui concerne le moment ou la survenue éventuelle de la diarrhée.

Le traitement antidiarrhéique actuellement recommandé consiste en l'administration de doses élevées de lopéramide (4 mg pour la première prise, puis 2 mg toutes les 2 heures). Ce traitement doit être poursuivi pendant 12 heures après la survenue des dernières selles liquides et ne doit pas être modifié. Le lopéramide ne doit en aucun cas être administré pendant plus de 48 heures consécutives à ces doses, en raison du risque d'iléus paralytique, ni pendant moins de 12 heures.

En plus du traitement antidiarrhéique, il faut administrer une antibiothérapie prophylactique à large spectre, lorsque la diarrhée est accompagnée d'une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³).

En plus de l'antibiothérapie, l'hospitalisation est recommandée pour la prise en charge de la diarrhée, dans les cas suivants :

- Diarrhée accompagnée de fièvre,
- Diarrhée sévère (nécessitant une hydratation intraveineuse),
- Diarrhée persistant au-delà de 48 heures après l'instauration d'un traitement par lopéramide à dose élevée.

Le lopéramide ne doit pas être administré comme traitement prophylactique, même chez les patients ayant présenté une diarrhée tardive lors des cycles précédents.

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

Hématologie

Lors des études cliniques, la fréquence des neutropénies de grade 3 et de grade 4 selon les critères NCI CTC a été significativement plus élevée chez les patients qui avaient reçu une radiothérapie pelvienne/abdominale antérieure que chez ceux qui n'avaient pas reçu cette radiothérapie. Les patients qui présentaient un taux sérique initial de bilirubine totale de 1,0 mg/dl ou plus, sont également plus susceptibles de présenter une neutropénie de grade 3 ou 4 lors du premier cycle, que ceux dont le taux de bilirubine était inférieur à 1,0 mg/dl.

Il est recommandé de procéder à une surveillance hebdomadaire de la formule sanguine complète pendant le traitement par Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion. Les patients doivent être avertis à propos du risque de neutropénie et de la signification de la fièvre. Une neutropénie fébrile (température $> 38^{\circ}\text{C}$ et un nombre de neutrophiles $\leq 1\,000$ cellules/mm³) doit être traitée en urgence à l'hôpital au moyen d'une antibiothérapie intraveineuse à large spectre.

Chez les patients ayant présenté des événements hématologiques sévères, une réduction de la dose est recommandée pour les administrations suivantes (voir rubrique 4.2).

Les patients présentant une diarrhée sévère sont exposés à un risque accru d'infections et de toxicité hématologique. La formule sanguine complète devra être déterminée chez les patients présentant une diarrhée sévère.

Insuffisance hépatique

Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés avant la première administration et avant chaque cycle.

Chez les patients ayant des taux de bilirubine entre 1,5 et 3 fois la LSN, il faut procéder à une surveillance hebdomadaire de la formule sanguine complète, en raison d'une diminution de la clairance de l'irinotécan (voir rubrique 5.2) qui augmente le risque de toxicité hématologique dans cette population. Pour les patients ayant un taux de bilirubine > 3 fois la LSN, voir rubrique 4.3.

Nausées et vomissements

L'administration d'un traitement préventif par anti-émétiques est recommandée avant chaque traitement par Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion. Des nausées et des vomissements ont été fréquemment rapportés. Les patients présentant des vomissements associés à une diarrhée tardive doivent être hospitalisés aussitôt que possible afin de recevoir un traitement.

Syndrome cholinergique aigu

En cas d'apparition d'un syndrome cholinergique aigu (défini comme étant la survenue d'une diarrhée précoce et de divers autres signes et symptômes tels que : transpiration, crampes abdominales, myosis et salivation), il convient d'administrer du sulfate d'atropine (0,25 mg par voie sous-cutanée), sauf en cas de contre-indication clinique (voir rubrique 4.8).

Ces symptômes peuvent être observés pendant une perfusion d'irinotécan ou peu de temps après celle-ci ; ils seraient liés à l'activité anticholinestérase de la molécule mère et on s'attend à ce qu'ils surviennent plus fréquemment aux doses plus élevées d'irinotécan.

La prudence s'impose chez les patients asthmatiques. Chez les patients ayant présenté un syndrome cholinergique aigu et sévère, il est recommandé d'administrer un traitement préventif à base de sulfate d'atropine avec les doses suivantes d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion.

Affections respiratoires

Des cas peu fréquents de pneumopathie interstitielle se présentant sous forme d'infiltration pulmonaire ont été rapportés pendant le traitement par irinotécan. Cette pneumopathie interstitielle peut s'avérer fatale. Les facteurs de risque potentiellement associés à l'apparition d'une pneumopathie interstitielle sont notamment l'utilisation de médicaments pneumotoxiques, d'une radiothérapie et de facteurs de stimulation de colonies.

Les patients qui présentent des facteurs de risque doivent être soumis à une surveillance attentive afin de déceler d'éventuels symptômes respiratoires avant et pendant le traitement par irinotécan.

Extravasation

Même si l'irinotécan n'est pas un agent vésicant connu, des précautions doivent être prises pour éviter une extravasation, et le site de perfusion doit être surveillé afin de déceler tout signe d'inflammation. En cas d'extravasation, il est conseillé de laver le site de perfusion et d'y appliquer des glaçons.

Sujets âgés

Chez les patients âgés, étant donné l'incidence fréquence plus élevée des altérations des fonctions biologiques, en particulier la fonction hépatique, la dose d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion devra être sélectionnée avec prudence (voir rubrique 4.2).

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

Ces patients ne doivent pas être traités par Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion tant que l'occlusion intestinale n'est pas résolue (voir rubrique 4.3).

Fonction rénale

Des augmentations de la créatininémie ou du taux d'azote uréique sanguin ont été observées. Des cas d'insuffisance rénale aiguë ont été rapportés. Ces événements ont généralement été attribués à des complications d'une infection ou à une déshydratation liée à des nausées, des vomissements ou une diarrhée. De rares cas de dysfonctionnement rénal dû à un syndrome de lyse tumorale ont également été rapportés.

Radiothérapie

Les patients ayant précédemment reçu une radiothérapie pelvienne/abdominale sont exposés à un risque accru de myélosuppression après administration d'irinotécan. Les médecins devront faire usage de prudence quand il s'agira de traiter des patients ayant reçu préalablement une radiothérapie intense (p. ex. > 25 % de la moelle osseuse irradiée et dans les 6 semaines précédant le traitement par irinotécan). La posologie pourra nécessiter d'être ajustée dans cette population de patients (voir rubrique 4.2).

Affections cardiaques

Des événements ischémiques myocardiques ont été observés après le traitement par irinotécan, principalement chez des patients présentant une cardiopathie sous-jacente, d'autres facteurs de risques connus de cardiopathie, ou ayant précédemment reçu une chimiothérapie (voir rubrique 4.8).

En conséquence, les patients présentant des facteurs de risque connus doivent faire l'objet d'une surveillance attentive, et des mesures doivent être prises pour essayer de minimiser tous les facteurs de risque modifiables (p. ex., le tabagisme, l'hypertension et l'hyperlipidémie).

Affections vasculaires

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

Patients présentant une diminution de l'activité UGT1A1

Les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1, tels que les patients atteints du syndrome de Gilbert (par ex., homozygotes pour les variants UGT1A1*28 ou *6) sont exposés à un risque accru de neutropénie et de diarrhées sévères 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, il faudra envisager une diminution de la dose initiale chez les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1, en particulier les patients à qui l'on administre des doses supérieures à 180 mg/m² ou les patients fragiles. Il convient de prendre en compte les directives cliniques en vigueur pour les recommandations posologiques dans cette population de patients. Les doses consécutives peuvent être augmentées en fonction de la tolérance individuelle des patients au traitement. Le génotypage UGT1A1 peut être utilisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie et de diarrhées sévères, mais l'utilité clinique d'un génotypage préalable au traitement est incertaine, puisque le polymorphisme UGT1A1 ne représente pas l'ensemble des effets toxiques observés avec le traitement par irinotécan (voir rubrique 5.2).

Autres

Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou d'insuffisance circulatoire ont été observés chez des patients qui présentaient des épisodes de déshydratation associés à des diarrhées et/ou à des vomissements, ou à une septicémie.

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

Contraception chez les femmes en âge de procréer et chez les hommes :

En raison du potentiel génotoxique, il doit être conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose d'irinotécan.

En raison du potentiel génotoxique, il doit être conseillé aux patients du sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une méthode de 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 de survenue d'effets indésirables potentiels chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion (voir rubriques 4.3 et 4.6).

Mises en garde relatives aux excipients :

Ce médicament contient du sorbitol (voir rubrique 2). Le sorbitol est une source de fructose. Les patients qui présentent une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas d'absolue nécessité.

Les bébés et les jeunes enfants (âgés de moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir encore reçu un diagnostic d'IHF. Les médicaments (contenant du fructose) administrés par voie intraveineuse peuvent avoir des

effets potentiellement mortels chez les individus présentant une IHF et ne doivent pas être administrés chez cette population sauf en cas de besoin clinique impérieux et en l'absence de toute alternative.

Il convient de prendre une anamnèse détaillée en ce qui concerne les symptômes d'une IHF avant d'administrer ce médicament.

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

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

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Millepertuis : réduction des taux plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, DN-38. Lors d'une petite étude pharmacocinétique (n = 5), dans laquelle l'irinotécan 350 mg/m² était administré de façon concomitante avec du millepertuis (*Hypericum perforatum*) 900 mg, une réduction de 42 % des concentrations plasmatiques du métabolite actif de l'irinotécan, SN-38, a été observée. C'est pourquoi le millepertuis ne doit pas être administré avec l'irinotécan.

Vaccins vivants atténués (par ex., vaccin contre la fièvre jaune): risque de réaction généralisée aux vaccins, potentiellement fatale. L'utilisation concomitante est contre-indiquée pendant le traitement par irinotécan et pendant 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Des vaccins tués ou inactivés peuvent être administrés, mais les réponses à ces vaccins peuvent être diminuées.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

L'administration concomitante d'irinotécan avec des inhibiteurs ou des inducteurs puissants 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 exemple, la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou l'apalutamide) :

Risque de réduction de l'exposition à l'irinotécan, au SN-38 et au SN-38 glucuronidé et de réduction des effets pharmacodynamiques. Plusieurs études ont montré que l'administration concomitante de médicaments anticonvulsivants inducteurs du CYP3A4 entraîne une réduction de l'exposition à l'irinotécan, au SN-38 et au SN-38 glucuronidé et une réduction des effets pharmacodynamiques. Les effets de ces médicaments anticonvulsivants se sont traduits par une diminution d'au moins 50 % de l'ASC du SN-38 et du SN-38G. En plus de l'induction des enzymes du cytochrome CYP3A4, l'augmentation de la glucuronidation et de l'excrétion biliaire peut jouer un rôle sur la réduction de l'exposition à l'irinotécan et à ses métabolites. De plus, avec la phénytoïne : risque d'exacerbation des convulsions résultant de la réduction de l'absorption digestive de la phénytoïne par les médicaments cytotoxiques.

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

Une étude a montré que l'administration concomitante de kétoconazole a entraîné une diminution de 87 % de l'ASC de l'APC et une augmentation de 109 % de l'ASC du SN-38, comparativement à l'irinotécan administré 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. Ceci doit être pris en considération par les médecins si l'association est inévitable.

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

Risque d'augmentation de la toxicité de l'irinotécan, du fait d'une réduction du métabolisme de l'irinotécan par le crizotinib ou l'idélalisib.

Précautions d'emploi

Antagonistes de la vitamine K : Risque accru d'hémorragie et d'événements thrombotiques au cours des maladies tumorales. Si des antagonistes de la vitamine K sont indiqués, le bilan de l'INR (International Normalised Ratio) devra être pratiqué plus fréquemment.

Associations à prendre en compte

Agents immunosuppresseurs : (par exemple, ciclosporine, tacrolimus) : immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Agents bloquants neuromusculaires : une interaction entre l'irinotécan et les agents bloquants neuromusculaires ne peut pas être écartée. Du fait de l'activité anticholinestérase de l'irinotécan, les médicaments ayant une activité anticholinestérase peuvent prolonger les effets bloquants neuromusculaires du suxaméthonium, et le blocage neuromusculaire de médicaments non dépolarisants peut être antagonisé.

Autres associations

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

Bévacizumab : les résultats d'une étude d'interactions médicamenteuses dédiée n'ont pas montré d'effet significatif du bévacizumab sur la pharmacocinétique de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38. Toutefois, cela n'exclut pas une augmentation des effets toxiques liés à leurs propriétés pharmacologiques.

Cétuximab : Il n'existe aucun élément indiquant que le kétuximab influence le profil de sécurité de l'irinotécan ou vice-versa.

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 de l'irinotécan, il doit être conseillé aux patientes en âge de procréer d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace pendant le traitement pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose d'irinotécan (voir rubrique 4.4).

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

Grossesse

On ne dispose de données limitées sur l'utilisation de l'irinotécan chez la femme enceinte. L'irinotécan s'est avéré être toxique pour l'embryon et tératogène chez l'animal (voir rubrique 5.3). En conséquence, sur la base des résultats des études menées chez l'animal et du mécanisme d'action de l'irinotécan, celui-ci ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas débuter un traitement par irinotécan tant que la possibilité d'une grossesse n'a pas été écartée. Il convient d'éviter une grossesse si l'un ou l'autre des partenaires reçoit un traitement par irinotécan.

Allaitement

Les données disponibles sont limitées, mais elles suggèrent que l'irinotécan et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel humain. En conséquence, en raison du risque de survenue d'effets indésirables chez les enfants allaités, l'allaitement doit être interrompu pendant toute la durée du traitement par irinotécan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'irinotécan sur la fertilité chez l'être humain. Chez l'animal, on a rapporté des effets indésirables de l'irinotécan sur la fertilité de la progéniture (voir rubrique 5.3). Avant d'instaurer le traitement par Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion, on devra envisager d'offrir aux patients un conseil en matière de conservation des gamètes.

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

Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients doivent être avertis concernant le risque éventuel d'étourdissements ou de troubles visuels pouvant survenir dans les 24 heures après l'administration d'Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion, et il doit leur être conseillé de ne pas conduire ni utiliser de machines si ces symptômes se produisent.

4.8 Effets indésirables

ÉTUDES CLINIQUES

Un nombre important de données relatives aux effets indésirables ont été recueillies lors des études portant sur le cancer colorectal métastatique ; les fréquences sont présentées ci-dessous. On s'attend à ce que les effets indésirables dans les autres indications soient similaires à ceux décrits dans le 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 hématologiques, notamment une neutropénie, une anémie et une thrombopénie.

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

Un syndrome cholinergique aigu transitoire sévère a été observé très fréquemment. Les symptômes principaux étaient définis comme étant une diarrhée précoce et divers autres symptômes tels que : douleur abdominale, sudation, myosis et hypersalivation, survenant pendant la perfusion d'irinotécan ou dans les premières 24 heures après celle-ci. Ces symptômes disparaissent après administration d'atropine (voir rubrique 4.4).

EN MONOTHÉRAPIE

Les effets indésirables suivants, considérés comme étant potentiellement ou probablement liés à l'administration d'irinotécan, ont été rapportés lors d'une étude menée chez 765 patients, à la dose recommandée de 350 mg/m² en monothérapie.

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de sévérité décroissante. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\,000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1\,000$), très rare ($< 1/10\,000$) ou fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles).

Effets indésirables rapportés avec l'irinotécan en monothérapie (schéma thérapeutique : 350 mg/m² toutes les 3 semaines)		
Classe de système d'organe MedDRA	Catégorie de fréquence	Terme préconisé
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie, anémie
	Fréquent	Thrombopénie, neutropénie fébrile
Troubles 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, vomissements, nausées, 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 des muqueuses, pyrexie, asthénie
Investigations	Fréquent	Hypercréatininémie, augmentation des taux de transaminases (ALAT et ASAT), hyperbilirubinémie, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline

Description de certains événements indésirables (monothérapie)

Une **diarrhée sévère** a été observée chez 20 % des patients qui suivaient les recommandations de prise en charge de la diarrhée. Une diarrhée sévère a été observée dans 14 % des cycles évaluable. Le délai médian d'apparition des premières selles liquides était de 5 jours après la perfusion d'irinotécan. Les **nausées et vomissements** étaient sévères chez 10 % environ des patients traités par antiémétiques.

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/mm³) chez 22,6 % des patients. 18 % des cycles évaluable avaient une numération de neutrophiles inférieure à 1 000 cellules/mm³ y compris 7,6 % avec un nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³. La récupération totale est généralement obtenue au 22^e 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 étaient 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 un taux d'hémoglobine < 8 g/dl et 0,9 % avec un taux d'hémoglobine $< 6,5$ g/dl).

Une **thrombopénie** ($< 100\,000$ cellules/mm³) a été observée chez 7,4 % des patients et dans 1,8 % des cycles, avec un nombre de plaquettes $\leq 50\,000$ cellules/mm³ chez 0,9 % des patients et dans 0,2 % des cycles. Pratiquement tous les patients ont présenté une amélioration au 22^e jour.

Syndrome cholinergique aigu

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

L'**asthénie** était sévère chez moins de 10 % des patients traités par monothérapie. La relation de causalité avec l'irinotécan n'a pas été clairement établie. Une pyrexie non accompagnée d'infection et sans neutropénie sévère concomitante est survenue chez 12 % des patients traités par monothérapie.

Paramètres biochimiques

Des augmentations transitoires et légères à modérées des taux sériques des transaminases, de la phosphatase alcaline ou de la bilirubine ont été observées respectivement chez 9,2 %, 8,1 % et 1,8 % des patients, en l'absence de métastases hépatiques progressives.

Des augmentations transitoires et légères à modérées de la créatininémie ont été observées chez 7,3 % des patients.

EN ASSOCIATION À D'AUTRES MÉDICAMENTS

Les effets indésirables détaillés dans cette rubrique se rapportent à l'irinotécan. Rien ne suggère que le profil de sécurité de l'irinotécan est influencé par le cétuximab ou *vice versa*. En association au cétuximab, les effets indésirables additionnels rapportés étaient ceux attendus avec le cétuximab (tels qu'une dermatite acnéiforme, 88 %). Pour des informations sur les effets indésirables de l'irinotécan en association au cétuximab, se reporter également aux résumés des caractéristiques du produit respectifs de ces deux médicaments.

Les effets indésirables liés au médicament rapportés chez les patients traités par la capécitabine en association à l'irinotécan, en plus de ceux observés avec la capécitabine en monothérapie, ou observés à une fréquence plus élevée par rapport à la capécitabine en monothérapie, comprennent : *Effets indésirables liés au médicament, de tous grades, très fréquents* : thrombose/embolie ; *effets indésirables liés au médicament, de tous grades, fréquents* : hypersensibilité, ischémie myocardique/infarctus ; *effets indésirables liés au médicament, de grade 3 et de grade 4, fréquents* : neutropénie fébrile. Pour des informations complètes sur les effets indésirables de la capécitabine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Les effets indésirables liés au médicament de grade 3 et de grade 4, rapportés chez des patients traités par la capécitabine en association à l'irinotécan et au bévacicumab, en plus de ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou observés à une fréquence plus élevée par rapport à la capécitabine en monothérapie, comprennent : *Effets indésirables liés au médicament, de grade 3 et de grade 4, fréquents* : neutropénie, thrombose/embolie, hypertension et ischémie cardiaque/infarctus. Pour des informations complètes sur les effets indésirables de la capécitabine et du bévacicumab, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit respectifs de la capécitabine et du bévacicumab.

L'hypertension de grade 3 était le principal risque significatif introduit par l'addition de bévacicumab à l'association irinotécan/5-FU/AF en bolus.

En outre, une légère augmentation des effets indésirables de grade 3/4 liés à la chimiothérapie, à savoir la diarrhée et la leucopénie, a été observée avec ce schéma thérapeutique, comparativement aux patients recevant uniquement un bolus d'irinotécan/5-FU/AF. Pour d'autres informations sur les effets indésirables liés à l'association avec le bévacicumab, se reporter au résumé des caractéristiques du produit du bévacicumab.

L'irinotécan a été étudié en association au 5-FU et à l'AF pour le cancer colorectal métastatique. Les données de sécurité relatives aux effets indésirables observés lors des études cliniques font état d'effets indésirables de grade 3 ou 4 (critères NCI) très fréquemment observés, potentiellement ou probablement liés au médicament, dans les classes de systèmes d'organes MedDRA suivantes : 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 étant potentiellement ou probablement liés à l'administration d'irinotécan, ont été rapportés lors d'une étude menée chez 145 patients traités par un schéma associant l'irinotécan à 5FU/AF, administré toutes les 2 semaines à la dose recommandée de 180 mg/m².

Effets indésirables rapportés avec l'irinotécan en association (schéma thérapeutique administré toutes les 2 semaines à 180 mg/m²)		
Classe de système d'organe MedDRA	Catégorie de fréquence	Terme préconisé
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombopénie, neutropénie, anémie
	Fréquent	Neutropénie fébrile
Troubles 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, vomissements, nausées
	Fréquent	Douleur abdominale, constipation
Investigations	Très fréquent	Augmentation des taux de transaminases (AST et ALT), hyperbilirubinémie, augmentation du taux sanguin de phosphatase alcaline
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Inflammation des muqueuses, asthénie
	Fréquent	Pyrexie

Description de certains effets indésirables (en association)

Une **diarrhée sévère** a été observée chez 13,1 % des patients ayant suivi les recommandations de prise en charge de la diarrhée. Une diarrhée sévère a été observée dans 3,9 % des cycles évaluable. Une incidence plus faible de **nausées et vomissements** sévères a été observée (chez respectivement 2,1 % et 2,8 % des patients).

Une **constipation** liée à l'irinotécan et 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/mm³) chez 9,8 % des patients. 67,3 % des cycles évaluable avaient une numération de neutrophiles inférieure à 1 000 cellules/mm³ y compris 2,7 % avec un nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³. La récupération totale était généralement obtenue en l'espace de 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 étaient 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 un taux d'hémoglobine < 8 g/dl).

Une **thrombopénie** (< 100 000 cellules/mm³) a été observée chez 32,6 % des patients et dans 21,8 % des cycles. Il n'a pas été observé de thrombopénie sévère (< 50 000 cellules/mm³).

Syndrome cholinergique aigu

Un syndrome cholinergique aigu transitoire sévère a été observé chez 1,4 % des patients traités par l'association de médicaments.

L'**asthénie** était sévère chez 6,2 % des patients traités par l'association de médicaments. La relation de causalité avec l'irinotécan n'a pas été clairement établie.

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

Paramètres biochimiques

Des taux sériques transitoires (Grades 1 et 2) de SGOT, SGPT, de phosphatase alcaline ou de bilirubine, ont été observées respectivement chez 15 %, 11 %, 11 % et 10 % des patients, en l'absence de métastases hépatiques progressives. Des effets de Grade 3 transitoires ont été observés respectivement chez 0 %, 0 %, 0 % et 1 % des patients. Aucun effet de Grade 4 n'a été observé. Des augmentations des taux d'amylase et/ou de lipase ont été rapportées dans de très rares cas. De rares cas d'hypokaliémie et d'hyponatrémie, pour la plupart associés à des diarrhées et des vomissements, ont été rapportés.

AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS LORS DES ÉTUDES CLINIQUES AVEC LE SCHÉMA HEBDOMADAIRE POUR L'IRINOTÉCAN

Les autres effets suivants liés au médicament ont été rapportés lors des études cliniques avec l'irinotécan : douleurs, septicémie, trouble anorectal, candidose GI, hypomagnésémie, éruption cutanée, signes cutanés, démarche anormale, confusion mentale, céphalées, syncope, bouffées vasomotrices, bradycardie, infection urinaire, douleur mammaire, augmentation de la gamma-glutamyl transférase, extravasation et syndrome de lyse tumorale, troubles cardiovasculaires (angor, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, trouble vasculaire périphérique, trouble vasculaire) et événements thromboemboliques (thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde, embolie périphérique, embolie pulmonaire, thrombophlébite, thrombose et mort subite) (voir rubrique 4.4).

SURVEILLANCE POST-COMMERCIALISATION

Les fréquences des effets observés post-commercialisation ne sont pas connues (ne peuvent pas être estimées à partir des données disponibles).

Classe de système d'organe MedDRA	Terme préconisé
Infections et infestations	Colite pseudomembraneuse dont une a été documentée bactériologiquement (<i>Clostridium difficile</i>) Septicémie Infections fongiques* Infections virales†
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombopénie avec anticorps anti-plaquettes
Affections du système immunitaire	Hypersensibilité Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Déshydratation (due à la diarrhée et aux vomissements) Hypovolémie
Affections du système nerveux	Troubles de l'élocution généralement de nature transitoire, dans certains cas, cet effet a été attribué au syndrome cholinergique observé pendant ou peu après une perfusion d'irinotécan Paresthésie Contractions musculaires involontaires
Affections cardiaques	Hypertension (pendant ou après la perfusion) Insuffisance cardiocirculatoire ‡
Affections vasculaires	Hypotension‡
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Une pneumopathie interstitielle se présentant sous forme d'une infiltration pulmonaire est peu fréquente pendant le traitement par irinotécan ; des effets initiaux tels qu'une dyspnée ont été rapportés (voir rubrique 4.4) Dyspnée (voir rubrique 4.4)

	Hoquet
Affections gastro-intestinales	Oclusion intestinale Iléus : des cas d'iléus non précédés de colite ont également été rapportés Mégacôlon Hémorragie gastro-intestinale Colite ; dans certains cas, la colite était compliquée par une ulcération, des saignements, un iléus ou une infection. Typhlite Colite ischémique Colite ulcéreuse Augmentation symptomatique ou asymptomatique des enzymes pancréatiques Perforation intestinale
Affections hépatobiliaires	Stéatohépatite Stéatose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Réaction cutanée
Affections musculosquelettiques et systémiques	Crampes
Affections du rein et des voies urinaires	Atteinte rénale et insuffisance rénale aiguë, généralement chez des patients qui contractent une infection et/ou présentent une déplétion volémique en raison de toxicités gastro-intestinales sévères‡ Insuffisance rénale ‡
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réaction au point de perfusion
Investigations	Augmentation du taux d'amylase Augmentation du taux de lipase Hypokaliémie Hyponatrémie essentiellement liée à la diarrhée et aux vomissements Une augmentation des taux de transaminases (c.-à-d. ASAT et ALAT) en l'absence de métastases hépatiques évolutives a été rapportée dans de très rares cas.

*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, d'hypotension ou d'insuffisance cardiocirculatoire ont été observés chez des patients qui présentaient des épisodes de déshydratation associés à des diarrhées et/ou des vomissements, ou 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

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES	Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou
---------------------------------------	---

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosage ont été rapportés à des doses allant approximativement jusqu'à deux fois la dose thérapeutique recommandée, qui peuvent être fatales. Les plus importantes réactions indésirables rapportées étaient une neutropénie sévère et une diarrhée sévère.

Prise en charge

On ne connaît pas d'antidote à Irinotecan Accord 20 mg/ml Solution à diluer pour perfusion. Des mesures maximum de soutien doivent être instaurées pour éviter une déshydratation liée aux diarrhées et pour traiter d'éventuelles complications infectieuses.

5 PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, 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 en tant qu'inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I. Dans la majorité des tissus, il est métabolisé par la carboxylestérase en SN-38, qui présente une activité supérieure à celle de l'irinotécan sur la topoisomérase I purifiée, et qui est plus cytotoxique que l'irinotécan contre plusieurs lignées cellulaires tumorales murines et humaines. L'inhibition de l'ADN topoisomérase I par l'irinotécan ou le SN-38 induit des lésions simple brin de l'ADN, qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de la cytotoxicité. Cette activité cytotoxique dépend du temps et est spécifique à la phase S du cycle cellulaire.

In vitro, l'irinotécan et le SN-38 ne sont pas reconnus de façon importante par la glycoprotéine P MDR, et présentent des effets cytotoxiques contre les lignées cellulaires résistantes à la doxorubicine et à la vinblastine.

En outre, l'irinotécan présente une large activité antitumorale *in vivo* contre plusieurs modèles tumoraux murins (adénocarcinome canalaire pancréatique P03, adénocarcinome mammaire MA16/C, adénocarcinomes coliques C38 et C51) et contre diverses xénogreffes humaines (adénocarcinome colique Co-4, adénocarcinome mammaire Mx-1, adénocarcinomes gastriques ST-15 et SC-16). L'irinotécan est également actif contre les tumeurs exprimant la glycoprotéine P MDR (leucémies P388 résistantes à la vincristine et à la doxorubicine).

Outre son activité antitumorale, l'effet pharmacologique le plus pertinent de l'irinotécan est l'inhibition de l'acétylcholinestérase.

Données cliniques

Utilisé en association à d'autres médicaments pour le traitement de première intention du carcinome colorectal métastatique

En association à l'acide folinique et au 5-fluorouracile

Une étude de phase III a été menée chez 385 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique n'ayant pas reçu de traitement antérieur, traités soit par un schéma avec administration toutes les 2 semaines (voir rubrique 4.2) soit par un schéma avec administration hebdomadaire. Dans le schéma avec administration toutes les 2 semaines, au 1^{er} jour, l'administration d'irinotécan à 180 mg/m² une fois toutes les 2 semaines est suivie d'une perfusion d'acide folinique (200 mg/m² en perfusion intraveineuse de 2 heures) et de 5-fluorouracile (400 mg/m² en bolus intraveineux, suivi de 600 mg/m² en perfusion intraveineuse sur 22 heures). Au 2^e jour, l'acide folinique et le 5-fluorouracile sont administrés aux mêmes doses et selon les mêmes schémas thérapeutiques. Dans le schéma d'administration hebdomadaire, l'administration de l'irinotécan à 80 mg/m² est suivie d'une perfusion d'acide folinique (500 mg/m² en perfusion intraveineuse de 2 heures), puis de 5-fluorouracile (2300 mg/m² en perfusion intraveineuse sur 24 heures) pendant 6 semaines.

L'efficacité de l'irinotécan a été évaluée chez 198 patients traités lors de l'étude portant sur l'administration en association, selon les 2 schémas décrits ci-dessus :

	Schémas combinés (n=198)		Schéma avec administration hebdomadaire (n=50)		Schéma avec administration toutes les 2 semaines (n=148)	
	Irinotécan + 5FU/AF	5FU/AF	Irinotécan + 5FU/AF	5FU/AF	Irinotécan + 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	
Délai médian jusqu'à la 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 de la réponse (mois)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
valeur p	NS		p = 0,043		NS	
Durée médiane de la réponse et de la stabilisation (mois)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
valeur p	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Délai médian jusqu'à l'échec du traitement	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0

(mois)						
valeur p	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Survie 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

* : analyse de la population selon le protocole

Dans le schéma avec administration hebdomadaire, l'incidence de la diarrhée sévère était de 44,4 % chez les patients traités par l'irinotécan en association au 5FU/AF et de 25,6 % chez les patients traités uniquement par 5FU/AF. L'incidence de la neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³) était de 5,8 % chez les patients traités par l'irinotécan en association à 5FU/AF et de 2,4 % chez les patients traités uniquement par 5FU/AF.

En outre, le délai médian jusqu'à la détérioration définitive de l'indice de performance était significativement plus long dans le groupe traité par irinotécan en association que dans le groupe traité uniquement par 5FU/AF (p=0,046).

La qualité de vie a été évaluée dans cette étude de phase III, au moyen du questionnaire EORTC QLQ-C30. Le délai jusqu'à détérioration définitive a été constamment plus long dans les groupes traités par irinotécan. L'évolution des scores obtenus sur l'échelle Global Health Status/Quality of life était légèrement meilleure sans le groupe traité par l'association à base d'irinotécan, quoique de façon significative, ce qui montre que l'efficacité de l'irinotécan en association pouvait être obtenue sans altération de la qualité de vie.

En association avec le bévacizumab :

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée versus médicament actif, a évalué le bévacizumab en association à irinotécan/5FU/AF comme traitement de première intention pour le carcinome métastatique du côlon ou du rectum (étude AVF2107g). L'ajout de bévacizumab à l'association irinotécan/5FU/AF a entraîné une augmentation statistiquement significative de la survie globale. Le bénéfice clinique, tel que mesuré par la survie globale, a été observé dans tous les sous-groupes de patients pré-spécifiés, y compris ceux définis en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de performance, du siège de la tumeur primaire, du nombre d'organes atteints, et de la durée de la maladie métastatique. Se reporter également au résumé des caractéristiques du produit du bévacizumab. Les résultats d'efficacité de l'étude AVF2107g sont récapitulés dans le tableau ci-dessous.

	AVF2107g	
	Bras 1 Irinotécan/5FU/AF placebo	Bras 2 Irinotécan/5FU/AF bévacizumab^a
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
Rapport de risque ^b		0,660
valeur p		0,00004
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	6,2	10,6
Rapport de risque		0,54
valeur p		< 0,0001
Taux de réponse global		
Taux (%)	34,8	44,8
IC à 95 %	30,2 - 39,6	39,9 - 49,8
valeur p		0,0036
Durée de la réponse		
Temps médian (mois)	7,1	10,4
Percentiles 25–75 (mois)	4,7 - 11,8	6,7 - 15,0

^a5 mg/kg toutes les 2 semaines.

^bPar rapport au bras témoin.

En association au cétuximab

EMR 62 202-013 : Cette étude randomisée, menée chez des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique qui n'avaient pas reçu de traitement antérieur pour une maladie métastatique, comparait l'association du cétuximab à l'irinotécan plus perfusion de 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/AF) (599 patients) à la même chimiothérapie seule (599 patients). Le pourcentage de patients présentant des tumeurs KRAS de type sauvage parmi la population de patients dont le statut KRAS était évaluable était de 64 %.

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

Variable/statistique	Population globale		Population présentant le KRAS de type sauvage	
	Cétuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cétuximab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
TRO				
% (IC à 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 p	0,0038		0,0025	
SSP				
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,85 (0,726 - 0,998)		0,68 (0,501 - 0,934)	
valeur p	0,0479		0,0167	

IC = intervalle de confiance, FOLFIRI = irinotécan plus perfusion de 5-FU/AF, TRO = taux de réponse objective (patients présentant une réponse complète ou partielle), SSP = temps de survie sans progression

En association à la capécitabine

Les données d'une étude de phase III, randomisée et contrôlée (CAIRO) justifient l'utilisation de la capécitabine à une dose initiale de 1000 mg/m² pendant 2 semaines, toutes les 3 semaines, en association à l'irinotécan pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. 820 patients ont été randomisés en vue de recevoir soit le traitement séquentiel (n=410) soit le traitement combiné (n=410). Le traitement séquentiel consistait en un traitement de première intention par la capécitabine (1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours), un traitement de deuxième intention par l'irinotécan (350 mg/m² au jour J1), et un traitement de troisième intention associant la capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) et l'oxaliplatine (130 mg/m² au jour J1). Le traitement combiné consistait en un traitement de première intention par la capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) associée à l'irinotécan (250 mg /m² au jour J1) (XELIRI) et un traitement de deuxième intention par capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) plus oxaliplatine (130 mg/m² au jour J1). Tous les cycles de traitement ont été administrés à intervalles de 3 semaines. Dans le traitement de première intention, 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 XELIRI (p=0,0002).

Les résultats d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase II, multicentrique, randomisée et contrôlée (AIO KRK 0604) justifient l'utilisation de la capécitabine à une dose initiale de 800 mg/m² pendant 2 semaines, toutes les 3 semaines, en association à l'irinotécan et au bévacizumab pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. 115 patients ont été randomisés en vue de recevoir un traitement par capécitabine en association à l'irinotécan (XELIRI) et au bévacizumab : capécitabine (800 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines, suivi d'une période de repos thérapeutique de 7 jours), irinotécan (200 mg/m² en perfusion de 30 minutes au jour J1 toutes les 3 semaines), et bévacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour J1 toutes les 3 semaines) ; au total, 118 patients ont été randomisés en vue de recevoir un traitement par capécitabine en association à l'oxaliplatine et au bévacizumab : capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines, suivi d'une période de repos thérapeutique de 7 jours), oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de 2 heures au jour J1, toutes les 3 semaines), et bévacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour J1, toutes les 3 semaines). La survie sans progression à 6 mois dans la population en intention de traiter était de 80 % (XELIRI plus bévacizumab) contre 74 % (XELOX plus bévacizumab). Le taux de réponse globale (réponse complète plus réponse partielle) était de 45 % (XELOX plus bévacizumab) contre 47 % (XELIRI plus bévacizumab).

En monothérapie pour le traitement de deuxième intention du cancer colorectal métastatique :

Des études cliniques de phase II/III ont été menées chez plus de 980 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et recevant un schéma thérapeutique avec administration toutes les 3 semaines, chez lesquels un schéma antérieur à base de 5-FU avait échoué. L'efficacité de l'irinotécan a été évaluée chez 765 patients qui présentaient une progression documentée sous traitement par 5-FU à leur entrée dans l'étude.

	Phase III	
	Irinotécan versus soins palliatifs	Irinotécan versus 5FU

	Irinotécan n=183	Soins palliatifs n=90	valeurs p	Irinotécan 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

Lors des études de phase II, menées chez 455 patients avec le schéma posologique avec 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 jusqu'à la progression était de 18 semaines.

En outre, des études non comparatives de phase II ont été menées chez 304 patients traités par le schéma avec administration hebdomadaire, à une dose de 125 mg/m² administrée en perfusion intraveineuse sur 90 minutes pendant 4 semaines consécutives, suivies d'une période de repos thérapeutique de 2 semaines. Lors de ces études, le délai médian jusqu'à la progression était de 17 semaines et la survie médiane était de 10 mois. Un profil de sécurité semblable a été observé avec le schéma posologique consistant en une administration hebdomadaire chez 193 patients, à la dose initiale de 125 mg/m², comparativement au schéma avec administration toutes les 3 semaines. Le délai médian de survenue des premières selles liquides était de 11 jours.

En association au cétuximab après échec d'un traitement cytotoxique à base d'irinotécan :

L'efficacité d'un traitement combiné associant le cétuximab à l'irinotécan a été évaluée lors de deux études cliniques. Au total, 356 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR, chez lesquels un traitement cytotoxique à base d'irinotécan avait récemment échoué, et qui présentaient un indice de performance de Karnofsky minimum de 60, mais dont la majorité avait un indice de performance de Karnofsky ≥ 80 , ont reçu le traitement combiné.

EMR 62 202-007 : Cette étude randomisée a comparé l'association de cétuximab et d'irinotécan (218 patients) au cétuximab en monothérapie (111 patients).

IMCL CP02-9923 : Cette étude à bras unique, menée en ouvert, a évalué le traitement combiné chez 138 patients.

Les données d'efficacité tirées de ces études sont récapitulées ci-dessous :

Étude	N	TRO		TCM		SSP (mois)		(mois)	
		n (%)	IC à 95 %	n (%)	IC à 95 %	Médiane	IC à 95 %	Médiane	IC à 95 %
Cétuximab + irinotécan									
EMR	218	50	17,5 -	121	48,6 -	4,1	2,8 - 4,3	8,6	7,6 - 9,6

62 202-007		(22,9)	29,1	(55,5)	62,2				
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, TCM = taux de contrôle de la maladie (patients présentant une réponse complète, une réponse partielle ou une maladie stable pendant au moins 6 semaines), TRO = taux de réponse objective (patients présentant une réponse complète ou une réponse partielle), SG = temps de survie globale, SSP = survie sans progression

L'efficacité de l'association de cétuximab plus irinotécan était supérieure à celle du cétuximab en monothérapie, en termes du taux de réponse objective (TRO), du taux de contrôle de la maladie (TCM) et de la survie sans progression (SSP). Lors de l'étude randomisée, aucun effet sur la survie globale n'a été démontré (rapport de risque 0,91, $p = 0,48$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

À la fin de la perfusion, à la dose recommandée de 350 mg/m², les concentrations plasmatiques maximales moyennes de l'irinotécan et du SN-38 étaient respectivement de 7,7 µg/ml et de 56 ng/ml, et les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (ASC) étaient respectivement de 34 µg.h/ml et de 451 ng.h/ml. Une grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est généralement observée pour SN-38.

Distribution

Lors de l'étude de phase I menée chez 60 patients avec un schéma posologique consistant en une perfusion intraveineuse sur 30 minutes de 100 à 750 mg/m² toutes les trois semaines, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ee}) est de 157 L/m².

In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques pour l'irinotécan et le SN-38 est respectivement d'environ 65 % et 95 %.

Biotransformation

Des études d'équilibre de masse et de métabolisme avec le médicament marqué au C¹⁴ ont montré que plus de 50 % d'une dose d'irinotécan administrée par voie intraveineuse sont excrétés sous forme du médicament inchangé, 33 % dans les fèces, principalement par la bile, et 22 % dans l'urine.

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

- Hydrolyse par la carboxylestérase en métabolite actif SN-38. Le SN-38 est principalement éliminé par glucuroconjugaison, puis par excrétion biliaire et rénale (moins de 0,5 % de la dose d'irinotécan). le SN-38 glucuroconjugué est ensuite probablement hydrolysé dans l'intestin.
- Oxydations catalysées par des enzymes à cytochrome P450 3A, entraînant l'ouverture du cycle pipéridine extérieur avec formation d'APC (dérivé de l'acide aminopentanoïque) et de NPC (dérivé amine primaire) (voir rubrique 4.5).

L'irinotécan inchangé constitue l'entité principale dans le plasma, suivi de l'APC, du SN-38 glucuroconjugué et du SN-38. Seul le SN-38 présente une activité cytotoxique significative.

Élimination

Lors d'une étude de phase I menée chez 60 patients avec un schéma posologique consistant en une perfusion intraveineuse sur 30 minutes de 100 à 750 mg/m² toutes les trois semaines, l'irinotécan présente un profil d'élimination biphasique ou triphasique. La clairance plasmatique moyenne est de 15 L/h/m². La demi-vie plasmatique de la première phase du modèle triphasique est de 12 minutes, celle de la deuxième phase est de 2,5 heures, et la demi-vie de la phase terminale est de 14,2 heures. SN-38 présente un profil d'élimination biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 13,8 heures.

La clairance de l'irinotécan est réduite d'environ 40 % chez les patients présentant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 fois les LSN. Chez ces patients, une dose d'irinotécan de 200 mg/m² produit une exposition plasmatique au médicament comparable à celle observée à 350 mg/m² chez les patients cancéreux dont les paramètres hépatiques sont normaux.

Linéarité/non linéarité

Une analyse pharmacocinétique de population de l'irinotécan a été effectuée chez 148 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique, traités par divers schémas thérapeutiques et à différentes posologies lors d'études de phase II. Les paramètres pharmacocinétiques estimés avec un modèle à trois compartiments étaient semblables à ceux constatés 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 à la dose de CPT-11 administrée ; leurs paramètres pharmacocinétiques sont indépendants du nombre de cycles antérieurs et du schéma d'administration.

Relation(s) pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'intensité des toxicités majeures rencontrées avec l'irinotécan (par exemple, leuconeutropénie et diarrhées) est liée à l'exposition (ASC) à la molécule mère et au métabolite SN-38. Des corrélations importantes ont été observées entre la toxicité hématologique (diminution du taux des globules blancs et des neutrophiles au nadir) ou l'intensité des diarrhées et les valeurs de l'ASC de l'irinotécan et de son métabolite SN-38 en monothérapie.

Patients présentant une diminution de l'activité UGT1A1

L'uridine diphosphate-glucuronosyl transférase 1A1 (UGT1A1) est impliquée dans la désactivation métabolique du SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan, en SN-38 glucuroconjugué inactif (SN-38G). Le gène UGT1A1 étant hautement polymorphe, les capacités métaboliques sont très variables d'un individu à l'autre. Les variants du gène UGT1A1 les mieux caractérisés sont UGT1A1*28 et UGT1A1*6. Ces variants, et d'autres déficiences congénitales de l'expression d'UGT1A1 (telles que le syndrome de Gilbert et le syndrome de Crigler-Najjar), sont associés à une activité réduite de cette enzyme.

Les patients qui sont des métaboliseurs lents d'UGT1A1 (par ex., homozygotes pour les variants UGT1A1*28 et UGT1A1*6) sont exposés à un risque accru d'effets indésirables sévères tel qu'une neutropénie et des diarrhées suite à l'administration d'irinotécan, du fait de l'accumulation de SN-38. Les données tirées de plusieurs méta-analyses indiquent que le risque est plus important chez les patients qui reçoivent des doses d'irinotécan supérieures à 180 mg/m² (voir rubrique 4.4). Le génotypage UGT1A1 peut être utilisé pour identifier les patients présentant un risque accru de présenter une neutropénie et des diarrhées sévères. Le génotype UGT1A1*28 homozygote est présent à la fréquence de 8 à 20 % dans les populations européennes, africaines, du Proche-Orient et de l'Amérique latine. Le

variant 6* est pratiquement absent chez ces populations. Dans la population Est-Asiatique, la fréquence de *28/*28 est d'environ 1 à 4 %, elle est de 3 à 8 % pour le *6/*28, et de 2 à 6 % pour le *6/*6. Dans les populations d'Asie Centrale et du Sud, la fréquence du *28/*28 est d'environ 17 %, elle est de 4 % pour le *6/*28 et de 0,2 % pour le *6/*6.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'irinotécan et le SN-38 sont mutagènes *in vitro* dans le test d'aberration chromosomique effectué sur des cellules CHO ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

Toutefois, ils ne présentent aucune activité mutagène dans le test d'Ames.

Chez des rats traités une fois par semaine pendant 13 semaines à la dose maximale de 150 mg/m² (qui est inférieure à la moitié de la dose recommandée chez l'homme), aucune tumeur liée au traitement n'a été rapportée 91 semaines après la fin du traitement.

Des études de toxicité en dose unique et à doses répétées ont été menées chez la souris, le rat et le chien. Les principaux effets toxiques ont été observés dans les systèmes hématopoïétique et lymphatique. Chez le chien, une diarrhée tardive associée à une atrophie et à une nécrose focale de la muqueuse intestinale a été rapportée. Une alopecie a également été constatée chez le chien.

La sévérité de ces effets était liée à la dose et était réversible.

Reproduction

L'irinotécan est tératogène chez le rat et le lapin à des doses inférieures à la dose thérapeutique chez l'homme. Chez le rat, une baisse de la fertilité a été observée dans la progéniture d'animaux traités qui présentait des anomalies externes. Cela n'a pas été observé chez les jeunes animaux dont la morphologie était normale. Une diminution du poids du placenta a été constatée chez les rates gestantes, ainsi qu'une diminution de la viabilité des fœtus et une augmentation des anomalies comportementales dans la progéniture.

6 DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbitol (E420)

Acide lactique

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés à la rubrique 6.6 (voir également rubrique 4.2).

6.3. Durée de conservation

La durée de conservation des flacons avant ouverture est de 3 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution d'irinotécan pour perfusion a été démontrée après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (p/v) ou dans une solution glucosée à 5 % (p/v) pendant jusqu'à 28 jours, lorsqu'elle est conservée dans des flacons en LDPE ou en PVC à 5°C ou à 25°C et à l'abri de la lumière. Lorsque la solution est exposée à la lumière, la stabilité physico-chimique a été démontrée pendant 3 jours.

Du point de vue microbiologique, la solution diluée doit être utilisée immédiatement. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les temps et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation, pour ce qui est de la température. À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pour 2 ml,

La solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre ambré de type I de 5 ml, fermé d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris et capsule détachable en aluminium orange.

Pour 5 ml,

La solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre ambré de type I de 5 ml, fermé d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris et capsule détachable en aluminium rouge.

Pour 15 ml,

La solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre ambré de type I de 20 ml, fermé d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris et capsule détachable en aluminium orange.

Pour 25 ml,

La solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre ambré de type I de 30 ml, fermé d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle gris et capsule détachable en aluminium orange.

Pour 50 ml,

La solution à diluer pour perfusion est contenue dans un flacon en verre ambré USP de type I de 50 ml, fermé d'un bouchon en caoutchouc de silicone 1 Westar et capsule détachable en aluminium orange.

Présentations :

2 ml

5 ml

15 ml

25 ml

50 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Comme les autres agents antinéoplasiques, Irinotecan Accord doit être préparé et manipulé avec prudence. La préparation et la manipulation du médicament doivent être effectuées dans une enceinte de protection, en utilisant impérativement des gants et vêtements de protection. Si l'on ne dispose pas d'une enceinte de protection, le port d'un masque et de lunettes de protection s'impose.

En cas de contact de la solution d'irinotécan à diluer ou de la solution de perfusion avec la peau, laver immédiatement et soigneusement la zone concernée à l'eau et au savon. En cas de contact de la solution d'irinotécan à diluer ou de la solution de perfusion avec les muqueuses, laver immédiatement la zone concernée avec de l'eau.

Préparation pour l'administration par perfusion intraveineuse :

Comme les autres médicaments pour injection, la solution d'irinotécan doit être préparée dans des conditions d'asepsie (voir rubrique 6.3).

Si l'on observe un précipité quelconque dans les flacons ou après dilution, le produit doit être éliminé conformément aux procédures standards d'élimination des agents cytotoxiques.

Aspirer de manière aseptique la quantité requise de solution d'Irinotecan Accord du flacon à l'aide d'une seringue graduée et l'injecter dans une poche ou un flacon à perfusion de 250 ml contenant soit une solution de chlorure de sodium à 0,9 % soit une solution de glucose à 5 %. La solution pour perfusion sera ensuite soigneusement mélangée par rotation manuelle.

Élimination :

Exclusivement destiné à un usage unique.

Tous les matériels utilisés pour la dilution et l'administration doivent être éliminés conformément aux procédures hospitalières standards applicables aux agents cytotoxiques.

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE 500791 (2 ml)
BE 500800 (5 ml)
BE 500817 (15 ml)
BE 500826 (25 ml)
BE 578506 (50 ml)

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

Date de première autorisation : 01/09/2016

Date de dernier renouvellement de l'autorisation : 07/06/2021

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Approbation : 10/2023