

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irinotecan Hikma 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Chaque flacon de 2 ml contient 40 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.

Chaque flacon de 5 ml contient 100 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.

Chaque flacon de 15 ml contient 300 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.

Chaque flacon de 25 ml contient 500 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté.

Excipients à effet notoire:

Chaque millilitre de solution contient 45 mg de sorbitol (E420).

Chaque millilitre de solution contient 0,138 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Irinotecan Hikma est une solution claire, jaune.

pH : 3,0 – 4,0

Osmolarité : 265-320 mOsmol/kg

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Irinotecan Hikma est indiqué dans le traitement de patients atteints d'un cancer colorectal avancé :

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

Irinotecan Hikma 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), n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour leur cancer métastatique ou après échec d'une thérapie cytotoxique incluant l'irinotécan (voir rubrique 5.1).

Irinotecan Hikma en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bévacicumab est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique.

Irinotecan en association avec la capécitabine avec ou sans le bevacizumab est indiqué en traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer colorectal métastatique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé à l'adulte. Ce médicament, après dilution, doit être perfusé dans une veine périphérique ou centrale.

Posologie

Posologie recommandée :

En monothérapie (chez les patients prétraités) :

La posologie recommandée est de 350 mg/m² d'Irinotecan Hikma administré en perfusion intraveineuse de 30 à 90 minutes toutes les trois semaines (voir rubriques 4.4 et 6.6).

En association (chez les patients non prétraités) :

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

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

La dose recommandée est de 180 mg/m² d'Irinotecan Hikma administré en perfusion intraveineuse de 30 à 90 minutes toutes les 2 semaines, suivie d'une perfusion d'acide folinique et de 5-fluorouracile.

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

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

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

Concernant la posologie et le mode d'administration de l'association capécitabine, se référer à la rubrique 5.1 et les rubriques appropriées du Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine.

Ajustements posologiques :

Irinotecan Hikma doit être administré après rétablissement approprié de tous les effets indésirables, c'est-à-dire grade 0 ou 1 selon les critères communs de toxicité de l'institut national du cancer (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria: NCI-CTC) et après disparition complète d'une diarrhée liée au traitement.

Avant la perfusion suivante du traitement, les doses de Irinotecan Hikma et de 5-FU si nécessaire, devront être réduites, en tenant compte des effets indésirables de plus haut grade observés lors de la perfusion précédente. Le traitement doit être retardé d'une ou deux semaines afin de permettre un rétablissement des effets indésirables liés au traitement.

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

- toxicité hématologique (neutropénie - grade 4, neutropénie fébrile (neutropénie - grade 3-4 - et fièvre - grade 2-4), thrombopénie et leucopénie (grade 4)),
- toxicité non hématologique (grade 3-4).

Les recommandations de modifications de doses du cétuximab administré en association avec l'irinotecan, doivent être respectées suivant le Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament.

En association avec la capécitabine chez les patients âgés de 65 ans ou plus, une réduction de la dose initiale de

capécitabine à 800 mg/m² deux fois par jour est recommandée selon le Résumé des Caractéristiques du Produit pour la capécitabine. Référez-vous également aux recommandations pour les modifications de dose dans le schéma de combinaison donné dans le Résumé des Caractéristiques du Produit pour la capécitabine.

Durée du traitement :

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

Populations à risqué :

Patients présentant une insuffisance hépatique :

En monothérapie : Déterminer la dose initiale d'Irinotecan Hikma en fonction des taux sanguins de bilirubine (jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez les patients ayant un indice de performance ≤ 2 . Chez ces patients ayant une hyperbilirubinémie et un taux de prothrombine supérieur à 50%, la clairance de l'irinotecan est diminuée (voir rubrique 5.2) et le risque de toxicité hématopoïétique est donc augmenté.

Une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme doit alors être réalisée.

- Pour les patients ayant une bilirubinémie $\leq 1,5$ fois la limite supérieure de la normale (LSN), la dose recommandée de Irinotecan Hikma est de 350 mg/m².
- Pour les patients ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 fois la LSN, la dose recommandée d'Irinotecan Hikma est de 200 mg/m².
- Pour les patients ayant une bilirubinémie > 3 fois la LSN, le traitement par Irinotecan Hikma est contre-indiqué (voir rubriques 4.3 et 4.4).

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

Patients présentant une insuffisance rénale :

Aucune étude spécifique n'ayant été réalisée chez les insuffisants rénaux, irinotecan n'est pas recommandé chez ces patients (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 précaution dans cette population en raison de la fréquence plus importante de l'altération des fonctions biologiques. Cette population demande une surveillance plus étroite (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

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

4.3. Contre-indications

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

Pour les contre-indications additionnelles du cetuximab ou du bévacizumab ou de la capécitabine, se référer au

Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

- chez les patients présentant un facteur de risque, notamment un indice de performance OMS = 2 ;
- dans les rares cas où il est prévisible que le patient n'observera pas les recommandations de prise en charge des effets indésirables (nécessité immédiate d'un traitement antidiarrhéique prolongé avec la prise abondante de liquide dès qu'une diarrhée tardive apparaît). Un suivi strict de ces patients à l'hôpital est recommandé.

Lorsque l'Irinotecan Hikma est utilisé en monothérapie, il est habituellement prescrit selon un schéma d'administration toutes les trois semaines. Cependant, un schéma d'administration hebdomadaire (voir rubrique 5) peut être envisagé chez des patients nécessitant un suivi plus rapproché ou qui ont un risque particulier de neutropénie sévère.

Diarrhée tardive :

Les patients doivent être avertis du risque de diarrhée tardive, c'est-à-dire que la diarrhée peut survenir plus de 24 heures après l'administration d'irinotécan et à tout moment avant l'administration suivante. En monothérapie, le délai médian d'apparition de la première selle liquide était de cinq jours après la perfusion d'irinotécan. En cas d'apparition de diarrhée, les patients doivent prévenir rapidement leur médecin et débiter immédiatement un traitement adapté.

Le risque de diarrhée est augmenté chez les patients ayant reçu une radiothérapie abdomino-pelvienne, chez les patients ayant une hyperleucocytose initiale et ceux avec un indice de performance OMS ≥ 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. Ce traitement anti-diarrhéique sera prescrit par le service ayant effectué l'administration d'irinotécan. A sa sortie de l'hôpital, le patient devra recevoir les médicaments prescrits afin de pouvoir traiter la diarrhée dès sa survenue. De plus, le patient doit informer le médecin ou le service ayant administré l'irinotécan de l'apparition de la diarrhée.

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

Une antibiothérapie prophylactique à large spectre peut être associée au traitement antidiarrhéique lorsque la diarrhée est associée à une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³).

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 parentérale),
- diarrhée persistante dépassant 48 heures après l'initiation du traitement à doses élevées de lopéramide.

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

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 des neutropénies de grade 3 et 4 du NCI CTC a été significativement plus élevée chez les patients ayant reçu une irradiation pelvienne / abdominale antérieure que chez ceux qui n'avaient pas reçu une telle irradiation. Les patients ayant des taux de bilirubine totale sérique de base de 1,0 mg/dl ou plus ont également eu une probabilité significativement plus élevée de neutropénie de grade 3 ou 4 de premier cycle que ceux avec des niveaux de bilirubine inférieurs à 1,0 mg / dl.

Une surveillance hebdomadaire de l'hémogramme est recommandée pendant le traitement par Irinotecan Hikma. Les patients doivent être avertis du risque de neutropénie et de l'importance de la présence d'une fièvre. Une neutropénie fébrile (température > 38°C et nombre de neutrophiles \leq 1000 cellules/mm³) doit être traitée en urgence en milieu hospitalier, par des antibiotiques à large spectre par voie intraveineuse.

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

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

Patients avec une activité UGT1A1 réduite

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

Bien qu'une réduction précise de la dose initiale n'ait pas été établie, une réduction de la dose initiale d'irinotécan doit être envisagée chez les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1, en particulier les patients recevant des doses >180 mg/m² ou les patients fragiles. Il faut tenir compte des directives cliniques applicables pour les recommandations posologiques dans cette population de patients. Les doses suivantes peuvent être augmentées en fonction de la tolérance individuelle du patient au traitement.

Le 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 l'irinotécan (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Avant la première administration et avant chaque cycle, il est nécessaire de réaliser un bilan hépatique.

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

Nausées et vomissements

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

Syndrome cholinergique aigu

Si un syndrome cholinergique aigu apparaît (défini par une diarrhée précoce et un ensemble de d'autres signes et symptômes tels qu'hypersudation, crampes abdominales, myosis et hypersalivation), 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, ils sont présumés liés à l'activité anticholinestérase du composé parental de l'irinotécan et sont supposés se produire plus fréquemment à des doses plus élevées d'irinotécan.

Des précautions doivent être prises chez les patients asthmatiques. Lorsqu'un syndrome cholinergique aigu sévère a été observé, l'utilisation de sulfate d'atropine à titre prophylactique est recommandée lors des administrations ultérieures d'irinotécan.

Troubles respiratoires

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

Extravasation

L'irinotécan n'étant pas connu comme agent vésicant, il faudra être prudent afin d'éviter une extravasation et il faut surveiller les signes d'inflammation au site d'injection. En cas d'extravasation, il est recommandé de rincer le site d'injection et d'appliquer de la glace.

Sujets âgés

En raison de la fréquence plus élevée de l'altération des fonctions biologiques, en particulier de la fonction hépatique chez les patients âgés, l'ajustement de la posologie de Irinotecan Hikma 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 Irinotecan Hikma 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 (p. ex. > 25% de la moelle osseuse irradiés et dans les 6 semaines précédant le début du traitement par irinotécan). Un ajustement posologique peut s'appliquer à cette population (voir rubrique 4.2).

Troubles cardiaques

Des événements d'ischémie myocardique ont été observés après un traitement par irinotécan, particulièrement chez des patients présentant une maladie cardiaque sous-jacente, ayant des facteurs de risques connus de troubles cardiaques ou ayant subi précédemment une chimiothérapie cytotoxique (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, les patients avec des facteurs de risques connus devront être étroitement surveillés et des mesures devront être prises afin de minimiser si possible tous les autres facteurs de risques modifiables (par ex. tabac, hypertension, 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'irinotécan ne doit pas être administré de façon concomitante avec de puissants inhibiteurs (comme le kétoconazole) ou inducteurs (comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou l'apalutamide) du CYP3A4. Le métabolisme de l'irinotécan peut en être altéré (voir rubrique 4.5).

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

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

En raison du potentiel génotoxique, il faut conseiller aux patients de sexe féminin en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose d'irinotécan.

En raison du potentiel génotoxique, il faut conseiller aux patients de sexe masculin ayant des partenaires féminines en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et pendant 3 mois après l'administration de la dernière dose d'irinotécan (voir rubrique 4.6).

Allaitement

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

Irinotecan Hikma contient du sorbitol

Ce médicament contient 45 mg de sorbitol dans chaque millilitre de solution, correspondant à 90 mg/2 ml, 225 mg/5 ml, 675 mg/15 ml et 1125 mg/25 ml.

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

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

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

Irinotecan Hikma contient du sodium

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

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

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

Millepertuis : diminution des concentrations plasmatiques de SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Dans une étude pharmacocinétique avec un faible nombre de patients (n = 5) dans laquelle l'irinotécan a été

administré à la dose de 350 mg/m² avec 900 mg de millepertuis (*Hypericum perforatum*), une baisse de 42 % des concentrations plasmatiques du SN-38, métabolite actif de l'irinotécan, a été observée. En conséquence, le millepertuis ne doit pas être administré avec l'irinotécan.

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

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

L'administration concomitante d'irinotécan avec 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 de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le 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.

Associations à prendre en compte

Agents immunosuppresseurs (par ex. ciclosporine, tacrolimus): immunodépression excessive avec risque de syndrome 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 d'irinotécan, 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 bévacizumab 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 : L'influence de l'irinotécan sur le profil de tolérance du cétuximab, et vice versa, n'a pas 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

Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de l'irinotécan chez la femme enceinte. Chez l'animal, des effets embryotoxiques et tératogènes ont été observés (voir rubrique 5.3). Aussi, d'après les résultats issus des études animales et sur base du mécanisme d'action de l'irinotécan, ce médicament ne devrait pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas d'absolue nécessité.

Les femmes en âge de procréer ne doivent pas commencer à prendre de l'irinotécan tant qu'une grossesse n'est pas exclue. La grossesse doit être évitée si l'un des partenaires reçoit de l'irinotécan.

Allaitement

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

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'homme sur l'effet de l'irinotécan sur la fertilité. Chez l'animal, des effets indésirables de l'irinotécan sur la fertilité de la descendance ont été documentés (voir rubrique 5.3). Avant le début du traitement par irinotécan, 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

Irinotecan Hikma a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque potentiel de vertiges ou de troubles visuels pouvant se produire dans les 24 heures après l'administration de de l'irinotécan, et doivent être conseillés de ne pas conduire ni d'utiliser des machines si de tels symptômes apparaissent.

4.8. Effets indésirables

ÉTUDES CLINIQUES

Les données relatives aux effets indésirables ont été principalement collectées au cours d'études traitant du cancer colorectal métastatique ; les fréquences de ces effets indésirables sont présentées ci-dessous. Les effets indésirables pouvant survenir dans le cadre d'autres indications sont probablement similaires à ceux observés au cours du traitement du cancer colorectal.

La diarrhée tardive (survenant plus de 24 heures après l'administration) et les atteintes hématologiques, y compris neutropénie, anémie et thrombocytopenie, sont les effets indésirables dose-limitants les plus fréquents ($\geq 1/10$) d'irinotécan.

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

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

Les principaux symptômes sont définis par une diarrhée précoce et un ensemble d'autres symptômes tels que douleur abdominale, hypersudation, myosis et hypersalivation survenant pendant ou dans les 24 heures suivant l'administration d'irinotécan. Ces symptômes disparaissent après l'administration d'atropine (voir rubrique 4.4).

MONOTHÉRAPIE

Les effets indésirables suivants possiblement ou probablement liés à l'administration d'irinotécan ont été rapportés 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 suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $<1/1000$) et très rare ($<1/10000$).

Effets indésirables signalés avec l'irinotécan en monothérapie (à raison de 350 mg/m² toutes les 3 semaines)		
MedDRA classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie
	Très fréquent	Anémie
	Fréquent	Thrombocytopenie
	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
	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'injection	Très fréquent	Inflammation des muqueuses
	Très fréquent	Pyrexie
	Très fréquent	Asthénie
Investigations	Fréquent	Augmentation des taux sanguins de créatinine

	Fréquent	Augmentation des taux de transamines (SGPT et SGOT)
	Fréquent	Augmentation des taux de bilirubine
	Fréquent	Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline

Description d'effets indésirables spécifiques (monothérapie)

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

Les nausées et les vomissements étaient sévères chez environ 10 % des patients traités par antiémétiques.

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/mm³) chez 22,6% des patients. Parmi les cycles de traitement évaluable, 18% se compliquaient d'une neutropénie < 1000 cellules/mm³ dont 7,6% avec un nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³. La récupération totale était en général atteinte le 22ème jour.

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

Des infections sont survenues chez environ 10,3% des patients (2,5% des cycles de traitement), et ont été associés à une neutropénie sévère chez environ 5,3% des patients (1,1% des cycles) et ont entraîné 2 décès.

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

Une thrombocytopénie (< 100 000 cellules/mm³) a été observée chez 7,4% des patients et 1,8% des cycles dont 0,9% des patients avec un nombre de plaquettes ≤ 50 000 cellules/mm³, soit 0,2% des cycles. Presque tous les patients ont normalisé leur numération plaquettaire le 22ème jour.

Syndrome cholinergique aigu

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

L'asthénie était sévère chez moins de 10 % des patients traités en monothérapie. Le lien causal avec le traitement par irinotécan n'a pas été clairement établi.

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

Tests biologiques

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

Des augmentations transitoires et légères à modérées des taux sériques de créatinine ont été observées chez 7,3 % des patients.

THÉRAPIE COMBINÉE

Les effets indésirables détaillés dans cette rubrique concernent l'irinotécan.

Aucune influence du cétuximab sur le profil de tolérance de l'irinotécan, et vice versa, n'a été mise en évidence. En association avec le cétuximab, les effets indésirables additionnels rapportés étaient ceux attendus avec le

cétuximab (tels qu'une dermatite acnéiforme chez 88% des patients). Pour des informations sur les effets indésirables de l'irinotécan en association avec le kétuximab, consulter également les résumés des caractéristiques du produit respectifs.

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan, en plus de ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou observés à une fréquence supérieure comparée à la capécitabine en monothérapie sont : *Très fréquents, effets indésirables de tous grades* : thrombose/embolie ; *Fréquents, effets indésirables de tous grades* : réaction d'hypersensibilité, ischémie myocardique/infarctus; *Fréquents, effets indésirables de grade 3 et de grade 4* : neutropénie fébrile. Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine pour des informations complètes sur les effets indésirables de ce médicament.

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

Une hypertension de grade 3 était le principal risque significatif associé à l'ajout du bévacizumab au bolus d'irinotécan/5-FU/AF. De plus, ce schéma induit une légère augmentation des effets indésirables de grade 3/4 liés à la chimiothérapie, tels que la diarrhée et la neutropénie, par rapport au schéma uniquement à base du bolus d'irinotécan/5-FU/AF. Pour d'autres informations sur les effets indésirables survenant en cas d'association au bévacizumab, veuillez consulter le résumé des caractéristiques du produit du bévacizumab.

L'association d'irinotécan avec le 5-FU et l'AF a été étudiée pour l'indication de cancer colorectal métastatique.

Les données de sécurité issues d'études cliniques ont mis en évidence des effets indésirables très fréquemment observés de grade NCI 3 ou 4, potentiellement ou probablement associés au traitement, pour les classes de systèmes d'organes MedDRA « affections hématologiques et du système lymphatique », « affections gastro-intestinales » et « affections de la peau et du tissu sous-cutané ».

Les effets indésirables suivants possiblement ou probablement liés à l'administration d'irinotécan ont été rapportés chez 145 patients traités par l'irinotécan en association avec 5-FU/AF toutes les deux semaines à la dose recommandée de 180 mg/m².

Effets indésirables signalés avec l'irinotécan en thérapie combinée (à raison de 180 mg/m² toutes les 2 semaines)		
MedDRA classe de systèmes d'organes	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombocytopénie
	Très fréquent	Neutropénie
	Très fréquent	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
	Très fréquent	Vomissements
	Très fréquent	Nausées

	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'injection	Très fréquent	Inflammation des muqueuses
	Très fréquent	Asthénie
	Fréquent	Pyrexie
Investigations	Très fréquent	Augmentation des taux de transaminases (ASAT et ALAT)
	Très fréquent	Augmentation des taux sanguins de bilirubine
	Très fréquent	Augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline

Description d'effets indésirables spécifiques (thérapie combinée)

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

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

Une **constipation** liée à l'administration d'irinotécan et/ou de loperamide a été observée chez 3,4 % des patients.

Une **neutropénie** a été observée chez 82,5% des patients et était sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³) chez 9,8% des patients. Parmi les cycles de traitement évaluable, 67,3% se compliquaient d'une neutropénie < 1000 cellules/mm³ dont 2,7% avec un nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³. 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 de traitement.

Des **infections** sont survenues chez environ 2% des patients (0,5% des cycles de traitement), ont été associés à une neutropénie sévère chez environ 2,1% des patients (0,5% des cycles de traitement), et ont entraîné 1 décès.

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

Une **thrombocytopénie** (< 100 000 cellules/mm³) a été observée chez 32,6% des patients et 21,8% des cycles. Aucune thrombocytopénie sévère n'a été observée (< 50 000 cellules/mm³).

Syndrome cholinergique aigu

Un syndrome cholinergique aigu, sévère et transitoire, a été observé chez 1,4 % des patients traités en thérapie combinée.

L'**asthénie** était sévère chez 6,2 % des patients traités en thérapie combinée. Le lien causal avec le traitement par irinotécan n'a pas été clairement établi.

Une **pyrexie** en l'absence d'infection et sans neutropénie sévère concomitante est survenue chez 6,2 % des patients traités en thérapie combinée.

Tests biologiques

Des augmentations transitoires des taux sériques de SGPT, SGOT, phosphatase alcaline ou bilirubine ont été observées chez respectivement 15 %, 11 % et 10 % des patients, en l'absence de métastases hépatiques évolutives. Des augmentations transitoires de grade 3 ont été observées chez respectivement 0 %, 0 % et 1 %

des patients. Aucune augmentation de grade 4 n'a été observée.

Des augmentations des taux d'amylase et/ou de lipase ont été très rarement signalées.

De rares cas d'hypokaliémie et d'hyponatrémie généralement associés à une diarrhée et à des vomissements, ont été signalés.

AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES SIGNALÉS AU COURS D'ÉTUDES CLINIQUES ÉVALUANT LE SCHÉMA D'ADMINISTRATION HEBDOMADAIRE D'IRINOTÉCAN

Les effets indésirables supplémentaires suivants liés au médicament ont été signalés au cours d'études cliniques réalisées avec l'irinotécan : douleur, septicémie, affection anorectale, infection à *Candida* gastro-intestinale, hypomagnésémie, éruption cutanée, signes cutanés, troubles de la démarche, confusion, céphalées, syncope, bouffées vasomotrices, bradycardie, infection des voies urinaires, douleur mammaire, gamma-glutamyltransférase augmentée, extravasation et syndrome de lyse tumorale, affections cardiovasculaires (angor, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, affection vasculaire périphérique, affection vasculaire) et incidents 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 effets indésirables signalés au cours de la surveillance post-commercialisation sont de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

MedDRA classe de systèmes d'organes	Effets indésirables
Infections et infestations	<ul style="list-style-type: none">• Colite pseudomembraneuse, dont une a été diagnostiquée d'un point de vue bactériologique (<i>Clostridium difficile</i>)• Septicémie• Infections fongiques^a• Infections virales^b
Affections hématologiques et du système lymphatique	<ul style="list-style-type: none">• Thrombocytopénie avec présence d'anticorps antiplaquettaires
Affections du système immunitaire	<ul style="list-style-type: none">• Réaction d'hypersensibilité• Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et la nutrition	<ul style="list-style-type: none">• Déshydratation (secondaire à la diarrhée et aux vomissements)• Hypovolémie
Affections du système nerveux	<ul style="list-style-type: none">• Troubles de l'élocution généralement de nature transitoire ; dans certains cas, cet effet a été attribué au syndrome cholinergique observé pendant ou peu après la perfusion d'irinotécan• Paresthésies• Contractions musculaires involontaires
Affections cardiaques	<ul style="list-style-type: none">• Hypertension (pendant ou après la perfusion)• Insuffisance cardio-circulatoire*
Affections vasculaires	<ul style="list-style-type: none">• Hypotension*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<ul style="list-style-type: none">• La survenue d'une pneumopathie interstitielle se présentant sous la forme d'infiltrats pulmonaires est peu fréquente pendant le traitement par irinotécan ; des effets précoces tels qu'une dyspnée ont été signalés (voir rubrique 4.4).• Dyspnée (voir rubrique 4.4)• Hoquet

Affections gastro-intestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Obstruction intestinale • Iléus : des cas d'iléus sans colite préalable ont également été signalés • Mégacôlon • Hémorragie gastro-intestinale • Colite ; dans certains cas, la colite était compliquée par une ulcération, une hémorragie, un iléus ou une infection. • Typhlite • Colite ischémique • Colite ulcéralive • Élévation symptomatique ou asymptomatique des taux d'enzymes pancréatiques • Perforation intestinale
Affections hépatobiliaires	<ul style="list-style-type: none"> • Stéatose hépatique • Stéatohépatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions cutanées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<ul style="list-style-type: none"> • Crampes
Affections du rein et des voies urinaires	<ul style="list-style-type: none"> • Insuffisance rénale et insuffisance rénale aiguë, survenant généralement chez des patients ayant contracté une infection et/ou présentant une déplétion volémique secondaire à des toxicités gastro-intestinales sévères* • Insuffisance rénale*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions à l'endroit de perfusion
Investigations	<ul style="list-style-type: none"> • Augmentation des taux d'amylase • Augmentation des taux de lipase • Hypokaliémie • Hyponatrémie généralement associée à une diarrhée et à des vomissements • Une augmentation de transaminases (c.-à-d. AST et ALT) en l'absence de métastases hépatiques évolutives a été très rarement signalée.

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

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

* Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou d'insuffisance cardio-circulatoire ont été observés chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation secondaires à une diarrhée 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

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9. Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosage pouvant être fatals à des doses supérieures approximativement à deux fois la dose thérapeutique recommandée ont été rapportés. Les effets indésirables les plus fréquents ont été les neutropénies sévères et les diarrhées sévères.

Prise en charge

Il n'existe aucun antidote connu à Irinotecan Hikma. Des mesures maximums de soutien doivent être instituées pour prévenir la déshydratation liée aux diarrhées et traiter les éventuelles complications infectieuses.

5. PROPRIETES 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 inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I. L'irinotécan est métabolisé par les carboxylestérases dans la plupart des tissus en SN-38 qui s'est révélé plus actif que l'irinotécan sur la topo-isomérase I purifiée et plus cytotoxique que l'irinotécan sur plusieurs lignées de cellules tumorales humaines ou murines. L'inhibition de l'ADN topo-isomérase I par irinotecan ou le SN-38 induit des lésions simple-brin de l'ADN qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de l'activité cytotoxique. Celle-ci est fonction du temps de contact et est spécifique de la phase S.

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

Par ailleurs, l'irinotécan possède une large activité antitumorale *in vivo* contre des modèles tumoraux murins (adénocarcinome des canaux pancréatiques PO3, adénocarcinome mammaire MAI6/C, adénocarcinomes du côlon C38 et C51) et contre des xéno greffes humaines (adénocarcinome du côlon Co-4, adénocarcinome mammaire Mx-1, adénocarcinomes gastriques ST-15 et SC-16). L'irinotécan est aussi actif contre des tumeurs murines exprimant la P-glycoprotéine (MDR) (leucémies P388 résistant à la vincristine et à la doxorubicine). Outre l'activité antitumorale de l'irinotécan, son effet pharmacologique le plus important est l'inhibition de l'acétylcholinestérase.

Données cliniques :

En association dans le traitement de première ligne du carcinome colorectal métastatique

En association 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 d'irinotécan à la dose de 180 mg/m² une fois toutes les 2 semaines était 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 par 600 mg/m² en perfusion intraveineuse de 22 heures). Au jour 2, l'acide folinique et le 5-fluorouracile ont été administrés aux mêmes doses et selon le même schéma. Dans le schéma hebdomadaire, l'administration d'irinotécan à la dose de 80 mg/m² était 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 de 24 heures) pendant 6 semaines.

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

patients.

	Schémas combinés (n=198)		Schéma hebdomadaire (n=50)		Schéma toutes les 2 semaines (n=148)	
	Irinotécan + 5-FU/AF	5-FU/AF	Irinotécan + 5-FU/AF	5-FU/AF	Irinotécan + 5-FU/AF	5-FU/AF
Taux de réponse (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
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 de réponse (mois)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p	NS		p=0,043		NS	
Durée médiane de réponse et de stabilisation (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	

5-FU: 5-fluorouracile

AF : acide folinique

NS: non significatif

*: analyse de la population conformément au protocole

Dans le schéma hebdomadaire, l'incidence des diarrhées sévères était de 44,4% chez les patients traités par Irinotecan Hikma en association avec 5-FU/AF et de 25,6% chez les patients traités par 5-FU/AF seul. L'incidence des neutropénies sévères (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³) était de 5,8% chez les patients traités par Irinotecan Hikma en association avec 5-FU/AF et de 2,4% chez les patients traités par 5-FU/AF seul.

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

La qualité de vie a été évaluée dans cet essai de phase III à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. Le délai de détérioration définitive survient constamment plus tardivement dans les groupes irinotécan. L'évolution du score de santé globale/qualité de vie était légèrement meilleure dans le groupe irinotécan en association bien que non significative, montrant que l'efficacité d'irinotécan en association était obtenue sans altération de la qualité de vie.

En association avec le bévazicumab :

Une étude clinique de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée par agent actif, a évalué le bévazicumab en association à l'irinotécan/5-FU/AF en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique (étude AVF2107g). L'addition du bévazicumab à l'association irinotécan/5-FU/AF a conduit à une augmentation statistiquement significative de la survie globale. Le bénéfice clinique, évalué par la survie globale, a été constaté dans toutes les sous-populations de patients, y compris celles déterminées en fonction de l'âge, du sexe, du score de performance, de la localisation de la tumeur primitive, du nombre d'organes atteints

et de la durée de la maladie métastatique. Se référer également au Résumé des Caractéristiques du Produit du bévacizumab. Les résultats d'efficacité de l'étude AVF2107g sont présentés dans le tableau suivant.

	AVF2107g	
	Bras 1 Irinotécan/5-FU/AF +placébo	Bras 2 Irinotécan/5-FU/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
<i>Risque relatif^b</i>		0,660
p		0,00004
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	6,2	10,6
<i>Risque relatif</i>		0,54
p		< 0,0001
Taux de réponse global		
Taux (%)	34,8	44,8
Intervalle de confiance à 95%	30,2 - 39,6	39,9 - 49,8
p		0,0036
Durée de réponse		
Temps moyen (mois)	7,1	10,4
25e-75e percentile (mois)	4,7 - 11,8	6,7 - 15,0

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines.

^b Par rapport au bras de contrôle.

En association avec le cetuximab :

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

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

Variable/statistique	Population totale		Population avec gène KRAS de type sauvage	
	Cétuximab plus FOLFIRI (n=599)	FOLFIRI (n=599)	Cétuximab plus FOLFIRI (n=172)	FOLFIRI (n=176)
ORR				
% (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)
p	0,0038		0,0025	
PFS				

Risque relatif (IC 95%)	0,85 (0,726 - 0,998)	0,68 (0,501 – 0,934)
p	0,0479	0,0167

IC = intervalle de confiance ; FOLFIRI = irinotécan + 5-FU/AF en perfusion ; ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle) ; PFS = *progression-free survival*, durée de survie sans progression

En association avec la capécitabine

Les données d'une étude de phase III (CAIRO) randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine à la dose initiale de 1000 mg/m² pendant 2 semaines toutes les 3 semaines en association à l'irinotécan dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. 820 patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement séquentiel (n=410), soit une association de traitement (n=410). Le traitement séquentiel se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours), de deuxième ligne par irinotécan (350 mg/m² au jour 1) et de troisième ligne par l'association de la capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) à l'oxaliplatine (130 mg/m² au jour 1). Le traitement en association se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) associée à l'irinotécan (250 mg/m² au jour 1) (XELIRI) et d'un traitement de deuxième ligne par la capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) plus oxaliplatine (130 mg/m² au jour 1). Tous les cycles de traitement étaient administrés à intervalles de trois semaines. En traitement de première ligne, la survie médiane sans progression dans la population en intention de traiter était de 5,8 mois (IC 95% 5,1 - 6,2 mois) pour la capécitabine en monothérapie et de 7,8 mois (IC 95% 7,0 - 8,3 mois ; p=0,0002) pour XELIRI.

Les données issues d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase II (AIO KRK 0604) multicentrique, randomisée et contrôlée supporte l'utilisation de la capécitabine à la posologie initiale de 800 mg/m² pendant 2 semaines toutes les 3 semaines en association à l'irinotécan et au bévacizumab dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. 115 patients ont été randomisés pour recevoir la capécitabine associée à l'irinotécan (XELIRI) et au bévacizumab : capécitabine (800 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines suivies d'une période sans traitement de 7 jours), irinotécan (200 mg/m² en perfusion de 30 minutes au jour 1 toutes les 3 semaines) et bévacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes au jour 1 toutes les 3 semaines). Un total de 118 patients a été randomisé pour recevoir un traitement par capécitabine associée à l'oxaliplatine et au bévacizumab : capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines suivies d'une période sans traitement de 7 jours), oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de 2 heures au jour 1 toutes les 3 semaines) et bévacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes 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 bévacizumab) versus 74% (XELOX plus bévacizumab). Le taux de réponse globale (réponses complète et partielle) était de 45% (XELOX plus bévacizumab) versus 47% (XELIRI plus bévacizumab).

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

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

	Phase III					
	Irinotécan <i>versus</i> soins palliatifs			Irinotécan <i>versus</i> 5-FU		
	Irinotécan n=183	soins palliatifs n= 90	p	Irinotécan n=127	5-FU n=129	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

*: Statistiquement significatif

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

De plus, des essais de phase II, non comparatifs, ont été réalisés chez 304 patients traités avec un schéma d'administration hebdomadaire à la dose de 125 mg/m², en perfusion intraveineuse de 90 minutes, pendant 4 semaines consécutives suivies de 2 semaines de repos. Dans ces essais, le temps médian jusqu'à progression était de 17 semaines, et la survie médiane était de 10 mois. Un profil de tolérance similaire à celui du schéma toutes les 3 semaines a été observé avec le schéma hebdomadaire, chez les 193 patients ayant débuté le traitement à la dose de 125 mg/m². Le délai médian d'apparition de la première selle liquide était de 11 jours.

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

L'efficacité du cétuximab, en association avec l'irinotécan, a été étudiée dans 2 études cliniques. Au total, 356 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR, après échec récent d'un traitement cytotoxique à base d'irinotécan et ayant un indice de performance de Karnofsky d'au moins 60, mais dont la majorité avait un indice de performance de Karnofsky supérieur ou égal à 80, ont reçu l'association.

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

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

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

Etude	n	ORR		DCR		PFS (mois)		OS (mois)	
		n (%)	IC 95%	n (%)	IC 95%	médian	IC 95%	médian	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 = *disease control rate*, taux de contrôle de la maladie (patients avec réponse complète, réponse partielle ou stabilisation de la maladie pendant au moins 6 semaines) ; ORR = *objective response rate*, taux de réponses objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle) ; OS = *overall survival*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival*, durée de survie sans progression.

L'efficacité de l'association du cétuximab et de l'irinotécan était supérieure à celle du cétuximab en monothérapie en termes de taux de réponses objectives (ORR), de taux de contrôle de la maladie (DCR) et de survie sans progression (PFS). Dans l'essai clinique randomisé, aucun effet sur la durée de survie globale n'a été démontré (risque relatif 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 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/m² toutes les 3 semaines, le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) était de 157 l/m².

In vitro, la liaison aux protéines plasmatiques est d'environ 65 % pour l'irinotécan et de 95 % pour le SN38.

Biotransformation

Des études de l'équilibre de masse et du métabolisme avec l'irinotécan marqué au C14 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

Au cours d'un essai de phase I chez 60 patients traités avec le schéma d'administration d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 100 à 750 mg/m² toutes les 3 semaines), l'irinotécan a montré un profil d'élimination biphasique ou triphasique. La clairance plasmatique moyenne était de 15 l/h/m² et le volume de distribution à l'état d'équilibre (V_{ss}) de 157 l/m². 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 terminale de 14,2 heures. Le SN-38 a montré un profil d'élimination biphasique avec une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 13,8 heures.

La clairance 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/m² entraîne une exposition médicamenteuse plasmatique comparable à celle observée avec 350 mg/m² chez des patients cancéreux ayant des paramètres hépatiques normaux.

Linéarité/non-linéarité

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'intensité des toxicités majeures rencontrées avec irinotécan (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'uridine diphosphate-glucuronosyl transférase 1A1 (UGT1A1) est impliquée dans la désactivation métabolique du SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan en glucuronide SN-38 inactif (SN-38G). Le gène UGT1A1 est hautement polymorphe, ce qui entraîne des capacités métaboliques variables chez les individus. Les variantes génétiques UGT1A1 les mieux caractérisées sont UGT1A1*28 et UGT1A1*6. Ces variantes et autres déficiences congénitales de l'expression de l'UGT1A1 (comme le syndrome de Gilbert et Crigler-Najjar) sont associées à une activité réduite de cette enzyme.

Les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1 (par exemple homozygotes pour les variantes UGT1A1*28 ou *6) présentent un risque accru d'effets indésirables graves tels que neutropénie et diarrhée suite à l'administration d'irinotécan, en raison de l'accumulation de SN-38. Selon les données de plusieurs méta-analyses, le risque est plus élevé chez les patients recevant des doses d'irinotécan >180 mg/m² (voir rubrique 4.4).

Afin d'identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée, le génotypage UGT1A1 peut être utilisé. L'UGT1A1*28 homozygote se produit avec une fréquence de 8 à 20 % dans la population européenne, africaine, proche-orientale et latino. La variante *6 est presque absente dans ces populations. Dans la population d'Asie de l'Est, la fréquence de *28/*28 est d'environ 1 à 4 %, 3 à 8 % pour *6/*28 et 2 à 6 % pour *6/*6. Dans la population d'Asie centrale et du Sud, la fréquence de *28/*28 est d'environ 17%, 4% pour *6/*28 et 0,2% pour *6/*6.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'irinotécan et le SN-38 se sont révélés mutagènes dans le test d'aberration chromosomique in vitro dans les cellules CHO ainsi que dans le test du micronoyau in vivo chez la souris. En revanche, ils se sont avérés dépourvus de pouvoir mutagène dans le test d'Ames.

Chez les rats traités une fois par semaine pendant 13 semaines à la dose maximale de 150 mg/m² (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 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

A des doses inférieures à la dose thérapeutique humaine, l'irinotécan était tératogène chez le rat et le lapin. Chez le rat, les jeunes issus d'animaux traités et ayant des anomalies externes présentaient une réduction de la fertilité. Cet effet n'était pas observé chez les jeunes présentant une morphologie normale. Les rates en gestation présentaient une réduction du poids placentaire et chez les descendants, on observait une diminution de la viabilité fœtale et une augmentation des anomalies comportementales.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sorbitol (E420)

Acide lactique

Hydroxyde de sodium et/ou acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

6.2. Incompatibilités

Irinotecan Hikma ne doit pas être administré avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6 (voir aussi rubrique 4.2).

6.3. Durée de conservation

3 ans

Irinotecan Hikma doit être dilué.

Après ouverture :

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation du concentré dans le flacon a été démontrée pendant 28 jours à température ambiante, conservée à l'abri ou non de la lumière, et pendant 28 jours à 2-8°C et à l'abri de la lumière.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement, sauf si la méthode utilisée pour l'ouverture prévient le risque d'une contamination microbienne. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

Après dilution :

Après dilution avec une solution de glucose à 5 %, une stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures en cas de conservation à une température comprise entre 2 et 8°C et pendant 12 heures en cas de conservation à une température comprise entre 25±2°C, à l'abri de la lumière.

Après dilution avec une solution de chlorure de sodium à 0,9%, une stabilité physicochimique a été démontrée pendant 24 heures en cas de conservation à une température comprise entre 2 et 8°C et pendant 12 heures en cas de conservation à une température comprise entre 25±2°C, à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, sauf si la méthode de dilution exclut le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement.

En cas d'inutilisation immédiate, les durées et conditions de stockage en service sont à la charge de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 et 8 °C, sauf si la reconstitution / dilution (etc.) a eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du flacon d'injection perforé, du médicament reconstitué et dilué, voir rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre ambré muni d'un bouchon en caoutchouc FluroTec ou équivalent, et d'une capsule amovible en aluminium.

Présentations :

Emballage contenant 1 flacon de 2 ml

Emballage contenant 1 flacon de 5 ml

Emballage contenant 1 flacon de 15 ml

Emballage contenant 1 flacon de 25 ml

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Manipulation :

Comme tous les agents antinéoplasiques/cytotoxiques, Irinotecan Hikma 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 à diluer ou la solution à perfuser, il convient d'éliminer immédiatement et soigneusement le produit à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la solution à diluer ou la solution à perfuser de Irinotecan Hikma, celle-ci doit être lavée immédiatement à grande eau.

Instructions pour la dilution :

Comme tous les autres médicaments utilisés par voie injectable, la solution à perfuser de Irinotecan Hikma doit être préparée de façon aseptique.

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

A l'aide d'une seringue graduée, prélever dans le flacon la quantité voulue de la solution de Irinotecan Hikma veillant à respecter les conditions d'asepsie et l'injecter dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml contenant soit une solution de chlorure de sodium à 0,9%, soit une solution glucosée à 5%. Mélanger soigneusement la solution à perfuser par rotation manuelle.

Instructions pour la protection de l'utilisateur au cours de la dilution :

La préparation doit s'effectuer dans une zone définie pour la manipulation du médicament (de préférence sous un système à flux d'air laminaire vertical). La zone de travail doit être protégée par un revêtement jetable de papier absorbant et plastique. Des vêtements de protection doivent être utilisés : lunettes de protection, bonnet de protection pour les cheveux, blouse, gants et masques jetables.

Les emballages ouverts tels que les flacons d'injection et les flacons de perfusion ainsi que les tubes, seringues, cathéters et tubulures utilisés et déchets cytotoxiques, doivent être considérés comme des déchets dangereux et éliminés conformément aux directives locales relatives à la manipulation des déchets DANGEREUX.

En cas de renversement, des vêtements de protection doivent être utilisés. Le verre brisé doit être collecté et placé dans des récipients pour déchets dangereux. Les surfaces contaminées doivent être rincées soigneusement et abondamment à l'eau froide puis nettoyées minutieusement. Le matériel utilisé pour le nettoyage doit être éliminé comme un déchet dangereux.

En cas de contact d'Irinotecan Hikma avec la peau, la zone touchée doit être abondamment rincée à l'eau courante puis lavée à l'eau et au savon. En cas de contact avec les muqueuses, laver soigneusement à l'eau la zone touchée. Contacter un médecin si vous avez la moindre inquiétude. En cas de contact d'Irinotecan Hikma avec les yeux, les laver soigneusement et abondamment à l'eau et contacter immédiatement un ophtalmologue.

Élimination :

Le matériel utilisé pour la dilution et l'administration doivent être éliminés conformément aux procédures classiques hospitalières locales relatives aux agents cytotoxiques.

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

Hikma Farmacêutica (Portugal), S.A.
Estrada do Rio da Mó, n.º 8, 8A - 8B
Fervença
2705-906 Terrugem SNT
Portugal
Tel: +351 21 980 84 10
e-mail: portugalgeral@hikma.com

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Irinotecan Hikma 40 mg/2 ml, solution à diluer pour perfusion: BE534026

Irinotecan Hikma 100 mg/5 ml, solution à diluer pour perfusion: BE534035

Irinotecan Hikma 300 mg/15 ml, solution à diluer pour perfusion: BE534044

Irinotecan Hikma 500 mg/25 ml, solution à diluer pour perfusion: BE534053

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

Date de première autorisation : 11 septembre 2018

Date de dernier renouvellement : 25 juillet 2022

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 02/2026