

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irinotecan Viatris 40 mg/2 ml solution à diluer pour perfusion
Irinotecan Viatris 100 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion
Irinotecan Viatris 300 mg/15 ml solution à diluer pour perfusion
Irinotecan Viatris 500 mg/25 ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de 2 ml contient 40 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, soit l'équivalent de 34,66 mg d'irinotécan.
Chaque flacon de 5 ml contient 100 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, soit l'équivalent de 86,65 mg d'irinotécan.
Chaque flacon de 15 ml contient 300 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, soit l'équivalent de 259,95 mg d'irinotécan.
Chaque flacon de 25 ml contient 500 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, soit l'équivalent de 433,25 mg d'irinotécan.
Un ml de solution à diluer pour perfusion contient 20 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté, soit l'équivalent de 17,33 mg d'irinotécan.

Excipient à effet notoire : sorbitol (E420) (45 mg/ml).

Chaque ml de solution à diluer contient 0,072 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente.

Le pH de la solution à diluer pour perfusion se situe entre 3,0 et 4,0, et l'osmolarité entre 265 et 320 mosmol/l.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Irinotecan Viatris est indiqué dans le traitement des patients atteints d'un cancer colorectal avancé :

- en association avec le 5-fluoro-uracile et l'acide folinique chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour leur cancer avancé,
- en monothérapie chez les patients qui n'ont pas répondu à un schéma thérapeutique standard à base de 5-fluoro-uracile.

En association avec le cétuximab, Irinotecan Viatris est indiqué dans le traitement des patients qui présentent un cancer colorectal métastatique avec gène KRAS de type sauvage exprimant le récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour leur cancer métastatique ou après l'échec d'un traitement cytotoxique comprenant l'irinotécan (voir 5.1).

En association avec le 5-fluoro-uracile, l'acide folinique et le bévacicumab, Irinotecan Viatris est indiqué dans le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum.

En association avec la capécitabine, avec ou sans bévacicumab, Irinotécan Viatris est indiqué dans le traitement de première intention des patients qui présentent un cancer colorectal métastatique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Réservé aux adultes. Irinotecan Viatris solution pour perfusion doit être perfusée dans une veine périphérique ou centrale.

Posologie

En monothérapie (pour un patient traité antérieurement) :

La dose recommandée d'Irinotecan Viatris est de 350 mg/m², à administrer en perfusion intraveineuse sur une période de 30 à 90 minutes toutes les trois semaines (voir rubriques 6.6 et 4.4).

En thérapie combinée (pour un patient non traité antérieurement) :

L'innocuité et l'efficacité de l'association d'Irinotecan Viatris avec du 5-fluoro-uracile (5FU) et de l'acide folinique (FA) ont été évaluées par le schéma suivant (voir rubrique 5.1) :

- Irinotecan Viatris plus 5FU/FA selon un schéma appliqué toutes les 2 semaines
La dose recommandée d'Irinotecan Viatris est de 180 mg/m², à administrer une fois toutes les 2 semaines en perfusion intraveineuse sur une période de 30 à 90 minutes et à faire suivre d'une perfusion d'acide folinique et de 5-fluoro-uracile.

Pour la posologie et le mode d'administration concomitante du cétuximab, consulter les informations relatives à ce médicament.

Habituellement, on utilise la même posologie d'irinotécan que celle qui était administrée lors des dernières cures contenant de l'irinotécan. L'irinotécan ne peut pas être administré moins de 1 heure après la fin de la perfusion de cétuximab.

Pour la posologie et le mode d'administration du bévacicumab, consulter le résumé des caractéristiques du produit du bévacicumab.

Pour connaître la posologie et le mode d'administration en cas d'association à la capécitabine, se référer à la rubrique 5.1 et aux rubriques appropriées du résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Ajustements de la posologie

Irinotecan Viatris doit être administré après une récupération suffisante de tous les effets indésirables jusqu'à un grade 0 ou 1 selon l'échelle NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) et la guérison complète des diarrhées liées au traitement.

Au départ de la perfusion thérapeutique suivante, la dose d'Irinotecan Viatris, et éventuellement de 5FU, doit être réduite en fonction du plus fort degré de gravité des effets indésirables observés lors de la perfusion précédente. Le traitement doit être retardé de 1 à 2 semaines pour permettre au malade de se remettre des effets indésirables liés au traitement.

En cas d'apparition des effets indésirables suivants, une réduction de la dose de 15 à 20 % devrait être appliquée pour Irinotecan Viatris et/ou le 5FU si nécessaire :

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

Les recommandations applicables aux changements de la dose de cétuximab lors de son association avec l'irinotécan doivent être suivies, telles qu'elles figurent dans les informations concernant ce médicament.

En cas d'association avec la capécitabine chez les patients de 65 ans ou plus, une réduction de la dose initiale de capécitabine à 800 mg/m² deux fois par jour est recommandée, conformément au résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine. Se reporter également aux recommandations d'ajustement de la posologie des schémas d'association indiquées dans le résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Durée du traitement

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

Populations spéciales

Insuffisance hépatique : En monothérapie : les taux sanguins de bilirubine (jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale, LSN) doivent servir à déterminer la posologie de départ d'Irinotecan Viatriis chez les patients dont le score de performance est ≤ 2 . Etant donné que la clairance de l'irinotécan est réduite chez les sujets qui présentent une hyperbilirubinémie et un allongement de plus de 50 % du temps de prothrombine (voir rubrique 5.2), leur risque d'hématotoxicité est augmenté. Une surveillance hebdomadaire de l'examen hématologique complet doit donc être organisée dans cette population de patients.

- Chez les patients dont la bilirubine s'élève jusqu'à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), la dose recommandée d'Irinotecan Viatriis est de 350 mg/m²,
- Quand la bilirubine oscille entre 1,5 et 3 fois la LSN, la dose recommandée d'Irinotecan Viatriis est de 200 mg/m²
- Les patients dont la bilirubine dépasse 3 fois la LSN ne doivent pas être traités par Irinotecan Viatriis (voir rubriques 4.3 et 4.4).

On ne dispose d'aucune donnée à propos du traitement de patients atteints d'insuffisance hépatique par une association contenant Irinotecan Viatriis.

Insuffisance rénale : l'utilisation d'irinotécan n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale, car aucune étude n'a été menée dans cette population. (Voir rubriques 4.4 et 5.2).

Personnes âgées : Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez les personnes âgées. Il convient toutefois de choisir la posologie avec soin dans cette population, étant donné la plus grande fréquence de déclin des fonctions biologiques qui la caractérise. Ces personnes requièrent une surveillance plus étroite (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Irinotecan Viatriis chez les enfants n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

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

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

4.3. Contre-indications

- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin et/ou obstruction 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 4.6 et 4.4).
- Bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale (voir rubrique 4.4).
- Décompensation sévère de la moelle osseuse.
- Indice de performance de l'OMS > 2.
- Utilisation concomitante de millepertuis (voir rubrique 4.5).
- Vaccins vivants atténués (voir rubrique 4.5).

Pour les autres contre-indications du cétuximab ou du bévacizumab ou de la capécitabine, consulter les informations concernant ces médicaments.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation d'Irinotecan Viatris doit être réservée à des unités spécialisées dans l'administration des chimiothérapies cytotoxiques, et uniquement sous la surveillance d'un médecin formé à l'utilisation de la chimiothérapie anticancéreuse.

Étant donné la nature et l'incidence de ses effets indésirables, Irinotecan Viatris ne sera prescrit dans les cas suivants qu'après avoir comparé les avantages attendus aux risques potentiels :

- chez les patients qui présentent un facteur de risque, particulièrement ceux dont l'indice de performance de l'OMS = 2.
- dans les quelques rares cas où l'on juge que les patients n'observeront probablement pas les recommandations relatives à la prise en charge des effets indésirables (obligation de suivre un traitement antidiarrhéique immédiat et prolongé associé à une consommation importante de liquide dès qu'une diarrhée tardive apparaît). Une surveillance hospitalière étroite est recommandée pour de tels patients.

Quand Irinotecan Viatris est utilisé en monothérapie, il est habituellement prescrit selon un schéma d'administration toutes les 3 semaines. Le schéma d'administration hebdomadaire (voir rubrique 5) peut toutefois être envisagé chez les patients qui sont susceptibles de nécessiter un suivi plus étroit ou qui courent un risque particulièrement élevé de neutropénie sévère.

Diarrhées tardives

Les patients doivent être avertis du risque d'apparition de diarrhées tardives plus de 24 heures après l'administration d'Irinotecan Viatris et n'importe quand avant le cycle suivant. En monothérapie, le délai médian d'apparition de la première selle liquide était de 5 jours après la perfusion d'Irinotecan Viatris. Les patients doivent rapidement informer leur médecin de la survenue de ce phénomène et commencer immédiatement le traitement adéquat.

Les patients qui sont les plus exposés au risque de diarrhées sont ceux qui ont subi antérieurement une radiothérapie abdominale/pelvienne ou qui présentent une hyperleucocytose au départ ou encore dont le score de performance est ≥ 2 , ainsi que les femmes. Si elles ne sont pas correctement traitées, les diarrhées peuvent mettre la vie en danger, surtout si le patient est en outre neutropénique.

Dès que la première selle liquide survient, le patient doit commencer à boire d'importants volumes de boissons contenant des électrolytes, et une thérapie antidiarrhéique adéquate doit être instaurée immédiatement. Ce traitement antidiarrhéique sera prescrit par le service qui a administré Irinotecan Viatris. À leur sortie de l'hôpital, les patients doivent recevoir les médicaments prescrits de façon à pouvoir traiter les diarrhées dès leur survenue. En outre, ils devront prévenir leur médecin ou le service qui a administré Irinotecan Viatris quand ou si des diarrhées se produisent.

Le traitement antidiarrhéique actuellement recommandé consiste en de fortes doses de lopéramide (4 mg en première prise, puis 2 mg toutes les 2 heures). Cette thérapie doit se poursuivre jusqu'à 12 heures après la dernière selle liquide, sans être modifiée. En aucun cas, le lopéramide ne pourra être

administré pendant plus de 48 heures consécutives à ces doses, du fait d'un risque d'iléus paralytique, ni pendant moins de 12 heures.

En supplément du traitement antidiarrhéique, un antibiotique à large spectre devra être administré à titre prophylactique si les diarrhées s'accompagnent d'une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³).

Outre le traitement antibiotique, une hospitalisation est recommandée pour la prise en charge des diarrhées, dans les cas suivants :

- diarrhées associées à de la fièvre,
- diarrhées intenses (nécessitant une hydratation intraveineuse),
- diarrhées persistant plus de 48 heures après l'instauration d'une thérapie par hautes doses de lopéramide.

Le lopéramide ne peut pas être administré à titre prophylactique, même chez les patients qui ont connu des diarrhées tardives lors de cures précédentes.

Chez les patients qui ont souffert de graves diarrhées, une réduction de la posologie des cycles suivants est recommandée (voir rubrique 4.2).

Hématologie

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

Une surveillance hebdomadaire de l'examen hématologique complet est recommandée pendant un traitement par Irinotecan Viatris. Les patients doivent être avertis du risque de neutropénie et de l'importance de la fièvre. La neutropénie fébrile (température $> 38^{\circ}\text{C}$ et nombre de neutrophiles $\leq 1\,000$ cellules/mm³) doit être traitée en urgence à l'hôpital par des antibiotiques à large spectre par voie intraveineuse.

Chez les patients qui ont connu de graves manifestations hématologiques, une réduction de la dose est recommandée lors de l'administration suivante (voir rubrique 4.2).

Le risque d'infection et de toxicité hématologique est augmenté chez les patients qui connaissent de graves diarrhées. Ils doivent donc subir des examens hématologiques complets.

Insuffisance hépatique

Les tests fonctionnels hépatiques doivent être effectués au départ et avant chaque cycle.

Une surveillance hebdomadaire de l'examen hématologique complet s'impose chez les patients dont la bilirubine se situe entre 1,5 et 3 fois la LSN, étant donné la diminution de la clairance de l'irinotécan (voir rubrique 5.2) et l'élévation, qui en résulte, du risque d'hématotoxicité dans cette population. Pour les patients dont la bilirubine dépasse 3 fois la LSN (voir rubrique 4.3).

Nausées et vomissements

Un traitement prophylactique par antiémétiques est recommandé avant chaque traitement par Irinotecan Viatris. Des nausées et des vomissements sont fréquemment signalés. Les patients

présentant des vomissements associés à des diarrhées tardives doivent être hospitalisés aussitôt que possible pour un traitement.

Syndrome cholinergique aigu

Si un syndrome cholinergique aigu apparaît (défini par des diarrhées précoces et divers autres signes et symptômes, tels que transpiration abondante, crampes abdominales, myosis et salivation), du sulfate d'atropine (0,25 mg par voie sous-cutanée) doit être administré, à moins qu'il ne soit cliniquement contre-indiqué (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.

Il convient de se montrer prudent chez les sujets asthmatiques. Chez les patients qui ont connu un syndrome cholinergique aigu et sévère, l'utilisation prophylactique de sulfate d'atropine est recommandée lors des administrations ultérieures d'Irinotecan Viatris.

Affections respiratoires

L'observation d'une maladie pulmonaire interstitielle, se présentant sous la forme d'infiltrats pulmonaires, est peu fréquente pendant les traitements par irinotécan. Cette affection peut être fatale. Les facteurs de risque peut-être associés à son apparition comprennent l'utilisation de médicaments pneumotoxiques, de radiothérapie et de facteurs stimulant les colonies. Les patients à risque doivent faire l'objet d'une recherche attentive de symptômes respiratoires avant et pendant la thérapie par irinotécan.

Extravasation

L'irinotécan n'est pas un vésicant connu mais il convient de veiller à éviter toute extravasation et de surveiller le site de perfusion à la recherche de tout signe d'inflammation. Si une extravasation se produit, il est recommandé de rincer abondamment le site et d'appliquer de la glace.

Personnes âgées

Du fait de la plus grande fréquence des altérations biologiques fonctionnelles, en particulier hépatiques, chez les patients âgés, la posologie d'Irinotecan Viatris doit être soigneusement choisie dans cette population (voir rubrique 4.2).

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

Les patients ne doivent être traités par Irinotecan Viatris qu'après la résolution de l'occlusion intestinale (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

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

Radiothérapie

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

Affections cardiaques

Des événements ischémiques myocardiques ont été observés suite au traitement par irinotécan, essentiellement chez des patients qui présentaient une cardiopathie sous-jacente ou d'autres facteurs de risque connus de cardiopathie, ou qui avaient préalablement reçu une chimiothérapie cytotoxique (voir rubrique 4.8).

Dès lors, les patients qui ont des facteurs de risque connus doivent faire l'objet d'une étroite surveillance et de mesures préventives afin de réduire au minimum tous les facteurs de risque modifiables (p. ex. tabagisme, hypertension et hyperlipidémie).

Affections vasculaires

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

Autres

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

Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou de décompensation circulatoire ont été observés chez des patients ayant connu des épisodes de déshydratation associés à des diarrhées et/ou des vomissements ou un état septique.

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

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

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

Allaitement

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

Excipient(s) à effet notable

Irinotecan Viatris contient du sorbitol (E420) et du sodium

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

Les bébés et les jeunes enfants (moins de 2 ans) peuvent ne pas avoir fait l'objet d'un diagnostic d'intolérance héréditaire au fructose (IHF). Les médicaments (contenant du 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.

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

Patients présentant une activité réduite de l'UGT1A1

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

Bien qu'une réduction précise de la dose initiale n'ait pas été établie, une dose initiale réduite d'irinotécan doit être envisagée pour les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1, en particulier les patients qui se voient administrer des doses $>180 \text{ mg} / \text{m}^2$ ou les patients fragiles. Il faut tenir compte des lignes directrices 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 d'UGT1A1 peut être utilisé pour identifier les patients présentant un risque accru de neutropénie sévère et de diarrhée, mais l'utilité clinique du génotypage prétraitement est incertaine, car le polymorphisme d'UGT1A1 ne tient pas compte de toute la toxicité observée lors du traitement par irinotécan (voir rubrique 5.2).

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

Utilisation concomitante contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Millepertuis : Diminution des concentrations plasmatiques de SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Une petite étude pharmacocinétique ($n = 5$) portant sur la coadministration d'irinotécan 350 mg/m^2 et de millepertuis (*Hypericum perforatum*) 900 mg a permis d'observer une diminution de 42 % des concentrations plasmatiques en SN-38, métabolite actif de l'irinotécan. Il ne peut donc pas être administré avec de l'irinotécan (voir rubrique 4.3).

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

Utilisation concomitante déconseillée (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

SN38 glucuronide et réduit les effets pharmacodynamiques. Les effets de tels antiépileptiques se sont traduits par une diminution de 50 % ou plus de l'ASC de SN-38 et SN-38G. En plus de l'induction des enzymes du CYP3A4, une glucuronidation et une excrétion biliaire accrues peuvent jouer un rôle dans la réduction de l'exposition à l'irinotécan et ses métabolites. De plus, avec la phénytoïne : risque d'exacerbation des convulsions résultant de la diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne due au médicament cytotoxique.

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

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

Inhibiteurs de l'UGT1A1 (par ex. atazanavir, kétoconazole, régorafénib) :

Risque d'augmentation de l'exposition systémique au SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Les médecins doivent en tenir compte si l'association ne peut être évitée.

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

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

Précautions d'emploi

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

Utilisation concomitante à prendre en compte

Agents immunosuppresseurs (par ex. ciclosporine, tacrolimus) : Immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération

Agents bloquants neuromusculaires :

L'interaction entre l'irinotécan et les agents bloquants neuromusculaires ne peut pas être exclue. Du fait de l'activité anticholinestérase d'Irinotecan Viatris, 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 dédiée n'ont démontré aucun effet significatif du bévacizumab sur la pharmacocinétique de l'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38. Cependant, cela n'exclut pas une augmentation de la toxicité à cause de leurs propriétés pharmacologiques.

Cétuximab :

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

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

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

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez l'homme et la femme

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 pas de données sur l'utilisation d'Irinotecan Viatris chez la femme enceinte.

Irinotecan Viatris s'est avéré embryotoxique et tératogène chez l'animal. D'après les résultats des études effectuées chez l'animal, et vu le mécanisme d'action de l'irinotécan, Irinotecan Viatris ne peut dès lors pas être utilisé pendant la grossesse, sauf nécessité absolue.

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

On a détecté de l'irinotécan marqué au C14 dans le lait de rates allaitantes. On ignore si l'irinotécan est excrété dans le lait maternel humain. Par conséquent, en raison du risque potentiel d'effets indésirables chez l'enfant allaité, l'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par Irinotecan Viatris (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de l'irinotécan sur la fertilité humaine. Chez l'animal, les effets indésirables de l'irinotécan sur la fertilité de la progéniture ont été documentés (voir rubrique 5.3).

Avant le début du traitement par Irinotecan Viatris, 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 Viatris a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du risque d'apparition d'étourdissements ou de troubles visuels au cours des 24 heures qui suivent l'administration d'Irinotecan Viatris, et il faut leur conseiller de ne pas conduire ni d'utiliser des machines si ces symptômes surviennent.

4.8. Effets indésirables

ÉTUDES CLINIQUES

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

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

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

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

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

MONOTHERAPIE

Les effets indésirables suivants considérés comme possiblement ou probablement liés à l'administration d'Irinotecan Viatriis ont été rapportés sur 765 patients à la dose recommandée de 350 mg/m² en monothérapie. Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$).

Effets indésirables rapportés avec Irinotecan Viatriis en monothérapie (schéma de 350 mg/m² toutes les 3 semaines)		
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Terme préféré
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Neutropénie
	Très fréquent	Anémie
	Fréquent	Thrombocytopénie
	Fréquent	Neutropénie fébrile
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Syndrome cholinergique
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Très fréquent	Vomissements
	Très fréquent	Nausées
	Très fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Inflammation muqueuse
	Très fréquent	Pyrexie
	Très fréquent	Asthénie
Investigations	Fréquent	Elévation de la créatininémie
	Fréquent	Elévation des transaminases (ASAT et ALAT)
	Fréquent	Elévation de la bilirubine
	Fréquent	Elévation de la phosphatase alcaline sanguine

Description des effets indésirables sélectionnés (monothérapie)

Une diarrhée sévère est observée chez 20 % des patients qui suivent les recommandations de prise en charge de la diarrhée. Une diarrhée sévère est retrouvée dans 14 % des cycles évaluable. Le délai médian d'apparition de la première selle liquide est au 5^e jour après la perfusion d'Irinotecan Viatriis.

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

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

Une neutropénie a été observée chez 78,7 % des patients et était sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³) dans 22,6 % des cas. Parmi les cycles évaluable, 18 % avaient un nombre de neutrophiles < 1000 cellules/mm³ dont 7,6 % avec un nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³. La récupération totale était en général atteinte le 22^e jour.

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

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

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

Une thrombocytopénie (< 100 000 cellules/mm³) a été observée chez 7,4 % des patients et 1,8 % des cycles dont 0,9 % avec des plaquettes ≤ 50 000 cellules/mm³ et 0,2 % des cycles.

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

Syndrome cholinergique aigu

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

Une asthénie sévère était observée chez moins de 10 % des patients traités par monothérapie.

L'imputabilité à Irinotecan Viatris n'est pas clairement établie.

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

Examens biologiques

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

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

EN ASSOCIATION

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

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

Les réactions médicamenteuses indésirables rapportées chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan, en plus de celles observées avec la capécitabine en monothérapie ou observées à une fréquence plus élevée qu'avec la capécitabine en monothérapie, incluent : *Effets indésirables très fréquents de tout grade* : thrombose/embolie ; *Effets indésirables fréquents de tout grade* : réaction d'hypersensibilité, ischémie cardiaque/infarctus ; *Effets indésirables fréquents de grade 3 et de grade 4* : neutropénie fébrile.

Pour une information complète sur les effets indésirables de la capécitabine, se référer au résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Les réactions médicamenteuses indésirables de grade 3 et de grade 4 rapportées chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan et le bévacicumab, en plus de celles observées avec la capécitabine en monothérapie ou observées à une fréquence plus élevée qu'avec la capécitabine en monothérapie, incluent : *Effets indésirables fréquents de grade 3 et de grade 4* :

neutropénie, thrombose/embolie, hypertension et ischémie cardiaque/infarctus. Pour une information complète sur les effets indésirables de la capécitabine et du bévacizumab, se référer aux RCP respectifs de capécitabine et bévacizumab.

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

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

Les données de sécurité des effets indésirables observés dans les études cliniques démontrent des effets indésirables très fréquents de grade 3 ou 4 selon les critères du NCI, potentiellement ou probablement liés au médicament, dans les classes de systèmes d'organes MedDRA suivantes : affections hématologiques et du système lymphatique, affections gastro-intestinales et affections de la peau et du tissu sous-cutané.

Les effets indésirables suivants considérés comme potentiellement ou probablement liés à l'administration d'Irinotecan Viatriis ont été rapportés chez 145 patients traités par Irinotecan Viatriis en association avec 5FU/AF toutes les 2 semaines à la dose recommandée de 180 mg/m².

Effets indésirables rapportés avec Irinotecan Viatriis en traitement combiné (schéma de 180 mg/m² toutes les 2 semaines)		
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Terme préféré
Infektions et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Thrombocytopénie
	Très fréquent	Neutropénie
	Très fréquent	Anémie
	Fréquent	Neutropénie fébrile
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Syndrome cholinergique
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Très fréquent	Vomissements
	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Inflammation muqueuse
	Très fréquent	Asthénie
	Fréquent	Pyrexie
Investigations	Très fréquent	Elévation des transaminases (ASAT et ALAT)
	Très fréquent	Elévation de la bilirubine
	Très fréquent	Elévation de la phosphatase alcaline sanguine

Description des effets indésirables sélectionnés (en traitement combiné)

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

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

Une constipation relative à Irinotecan Viatris et/ou au lopéramide a été observée chez 3,4 % des patients.

Une neutropénie a été observée chez 82,5 % des patients et était sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³) dans 9,8 % des cas. Parmi les cycles évaluable, 67,3 % avaient un nombre de neutrophiles < 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 fièvre accompagnée d'une neutropénie sévère a été rapportée chez 3,4 % des patients et dans 0,9 % des cycles.

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

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

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

Syndrome cholinergique aigu

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

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

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

Examens biologiques

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

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

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

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

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

PHARMACOVIGILANCE

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

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Terme préféré
Infections et infestations	☐ Colite pseudomembraneuse, dont un cas bactériologiquement documenté (<i>Clostridium difficile</i>) ☐ Septicémie ☐ Infections fongiques ^a ☐ Infections virales ^b
Affections hématologiques et du système lymphatique	☐ Thrombocytopénie périphérique avec anticorps antiplaquettaires
Affections du système immunitaire	☐ Réaction d'hypersensibilité ☐ Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	☐ Déshydratation (due à la diarrhée et aux vomissements) ☐ Hypovolémie
Affections du système nerveux	☐ Troubles du langage de nature généralement transitoire ; dans certains cas, l'événement a été attribué au syndrome cholinergique observé pendant ou peu après la perfusion d'irinotécan ☐ Paresthésie ☐ Contractions musculaires involontaires
Affections cardiaques	☐ Hypertension (pendant ou après la perfusion) ☐ Insuffisance cardio-circulatoire*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	☐ Une maladie pulmonaire interstitielle caractérisée par des infiltrats pulmonaires est peu fréquente lors du traitement par irinotécan ; des effets précoces tels qu'une dyspnée ont été rapportés (voir rubrique 4.4). ☐ Dyspnée (voir rubrique 4.4) ☐ Hoquet
Affections gastro-intestinales	☐ Occlusion intestinale ☐ Iléus : des cas d'iléus sans colite préalable 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 ulcéraire ☐ Augmentation symptomatique ou asymptomatique des enzymes pancréatiques ☐ Perforation intestinale

Affections de la peau et du tissu sous-cutané	☐ Réactions cutanées
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	☐ Réactions au site de perfusion
Investigations	☐ Amylasémie augmentée ☐ Lipase augmentée ☐ Hypokaliémie ☐ Hyponatrémie essentiellement liée à la diarrhée et aux vomissements ☐ De rares cas d'augmentations des taux sériques de transaminases (ASAT et ALAT) en l'absence de progression de métastases hépatiques ont été rapportés.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	☐ Contractions ou crampes musculaires
Affections du rein et des voies urinaires	☐ Atteinte rénale et défaillance rénale aiguë généralement chez des patients chez qui des toxicités gastro-intestinales sévères entraînent une infection et/ou une hypovolémie* ☐ Insuffisance rénale*
Affections vasculaires	☐ Hypotension*
Affections hépatobiliaires	☐ Stéatose hépatique ☐ Stéatohépatite

* 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 associés à une diarrhée et/ou à des vomissements, ou à une septicémie.

^a p. ex. pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, aspergillose bronchopulmonaire, candidose systémique

^b p. ex. zona, grippe, réactivation du virus de l'hépatite B, colite à cytomégalovirus

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

Boîte Postale 97

1000 Bruxelles

Madou

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail : adr@afmps.be

4.9. Surdosage

Des cas de surdosage, potentiellement mortels, allant jusqu'à environ deux fois la dose thérapeutique recommandée, ont été notifiés. Les plus importantes réactions indésirables signalées étaient une neutropénie sévère et de graves diarrhées. On ne connaît pas d'antidote à Irinotecan Viatris. 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 topo-isomérase 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 la ADN topo-isomérase I. Il est métabolisé par la carboxylestérase de plupart des tissus en SN-38, substance qui s'est révélée plus active que l'irinotécan sur la topo-isomérase I purifiée, ainsi que plus cytotoxique que l'irinotécan contre plusieurs lignées cellulaires tumorales d'origine murine et humaine. L'inhibition de l'ADN topo-isomérase 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 s'est révélée dépendre du temps 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 (résistance pléiotropique), et ils exercent une activité cytotoxique vis-à-vis de lignées cellulaires résistant à la doxorubicine et la vinblastine.

L'irinotécan présente en outre une large activité antitumorale *in vivo* contre des modèles tumoraux murins (adénocarcinome P03 des canaux pancréatiques, adénocarcinome mammaire MA16/C, adénocarcinomes C38 et C51 du côlon) et contre des xénogreffes humaines (adénocarcinome Co-4 du côlon, adénocarcinome mammaire Mx-1, adénocarcinomes gastriques ST-15 et SC-16). L'irinotécan est également actif contre des tumeurs qui expriment la P-glycoprotéine MDR (leucémie 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 traitement combiné dans le traitement de première intention du cancer colorectal métastatique :

En traitement combiné avec l'acide folinique et le 5-fluoro-uracile

Une étude de phase III a été effectuée sur 385 patients qui, atteints d'un cancer colorectal métastatique non encore traité jusque-là, ont reçu soit le schéma d'administration toutes les 2 semaines (voir rubrique 4.2), soit le schéma hebdomadaire. Dans le premier cas, le 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 une perfusion intraveineuse de 2 heures) et de 5-fluoro-uracile (400 mg/m² en bolus intraveineux, suivi de 600 mg/m² en une perfusion intraveineuse de 22 heures). Le jour 2, de l'acide folinique et du 5-fluoro-uracile étaient administrés aux mêmes doses et selon les mêmes modalités. Dans le cas du schéma hebdomadaire, l'administration d'irinotécan 80 mg/m² était suivie d'une perfusion d'acide folinique (500 mg/m² en une perfusion intraveineuse de 2 heures) puis de 5-fluoro-uracile (2300 mg/m² en une perfusion intraveineuse de 24 heures) pendant 6 semaines. Dans l'essai portant sur les 2 schémas de thérapie combinée décrits ci-dessus, l'efficacité d'Irinotecan Viartis a été évaluée sur 198 patients :

	Schémas combinés (n = 198)		Schéma hebdomadaire (n = 50)		Schéma toutes les 2 semaines (n = 148)	
	Irinotecan Viатris + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan Viатris + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotecan Viатris + 5FU/FA	5FU/FA
Taux de réponse (%)	40,8 *	23,1 *	51,2 *	28,6 *	37,5 *	21,6 *
Valeur de p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Délai moyen jusqu'à progression (mois)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Valeur de 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
Valeur de p	NS		p = 0,043		NS	
Durée médiane de réponse et stabilisation (mois)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valeur de p	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Délai médian d'échec thérapeutique (mois)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valeur de p	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Survie médiane (mois)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
Valeur de p	p = 0,028		NS		p = 0,041	

5FU : 5-fluoro-uracile

FA : acide folinique

NS : Non significatif

* : Analyse de la population conformément au protocole

Dans le schéma hebdomadaire, l'incidence des diarrhées graves était de 44,4 % chez les patients traités par l'association d'Irinotecan Viатris avec du 5FU/FA, et de 25,6 % parmi ceux qui ne recevaient que du 5FU/FA. L'incidence de la neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³) était de 5,8 % sous l'association d'Irinotecan Viатris avec du 5FU/FA, et de 2,4 % sous 5FU/FA seul.

En outre, le délai médian de détérioration définitive du score de performance était significativement plus long dans le groupe Irinotecan Viатris en association que dans le groupe 5FU/FA seul (p = 0,046). La qualité de vie était évaluée dans cette étude de phase III, à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. Le délai de détérioration définitive a constamment été plus long dans les groupes Irinotecan Viатris. L'évolution du Global Health Status/Quality of Life était légèrement plus favorable dans le groupe Irinotecan Viатris en association, quoique d'une façon non significative, ce qui montre que l'efficacité d'Irinotecan Viатris en association était obtenue sans altération de la qualité de vie.

En traitement combiné avec le bévacizumab :

Un essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle et contre témoin actif a évalué l'association de bévacizumab et d'Irinotecan Viatris /5FU/FA en traitement de première intention d'un carcinome métastatique du côlon ou du rectum (étude AVF2107g). L'addition de bévacizumab à l'association d'Irinotecan Viatris /5FU/FA a conduit à une augmentation statistiquement significative de la survie globale. L'avantage clinique, tel que mesuré par la survie globale, était observé dans tous les sous-groupes de patients préétablis, y compris ceux qui avaient été définis 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. Il est également conseillé de consulter le résumé des caractéristiques du bévacizumab. Les données d'efficacité de l'étude AVF2107g sont résumées dans le tableau ci-dessous.

	AVF2107g	
	Bras 1 Irinotecan Viatris /5FU/FA + Placebo	Bras 2 Irinotécan/5FU/FA + bévacizumab^a
Nombre de patients	411	402
Survie globale		
Durée médiane (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 de p		0,00004
Survie sans progression		
Durée médiane (mois)	6,2	10,6
Rapport de risque		0,54
Valeur de p		< 0,0001
Taux de réponse global		
Taux (%)	34,8	44,8
IC 95 %	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8
Valeur de p		0,0036
Durée de la réponse		
Durée médiane (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 traitement combiné avec le cétuximab :

EMR 62 202-013 : Cette étude randomisée sur des patients atteints de cancer colorectal métastatique n'ayant pas reçu de traitement antérieur pour leur maladie métastatique comparait l'association de cétuximab et d'irinotécan administré avec une perfusion de 5-fluoro-uracil/acide folinique (5FU/FA)

(599 patients) à cette même chimiothérapie seule (599 patients). La proportion de patients présentant des tumeurs avec gène KRAS de type sauvage, dans la population de patients évaluable en termes de statuts KRAS, était de 64 %.

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

	Population totale		Population avec gène KRAS de type sauvage	
Variable/ statistique	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)
p	0,0038		0,0025	
SSP				
Rapport de risque (IC à 95 %)	0,85 (0,726, 0,998)		0,68 (0,501, 0,934)	
p	0,0479		0,0167	

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

En traitement combiné avec la capécitabine :

Les données d'une étude contrôlée et randomisée de phase III (CAIRO) plaident en faveur de l'utilisation de la capécitabine, à raison d'une dose initiale de 1 000 mg/m² pendant 2 semaines toutes les 3 semaines, en association avec l'irinotécan, dans le traitement de première intention des patients atteints de cancer colorectal métastatique. 820 patients ont été randomisés pour recevoir le traitement séquentiel (n=410) ou le traitement par association (n=410). Le traitement séquentiel consistait à utiliser en première intention la capécitabine (1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours), en seconde intention l'irinotécan (350 mg/m² le jour 1) et en troisième intention l'association de capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) et d'oxaliplatine (130 mg/m² le jour 1). Le traitement par association consistait à utiliser en première intention la capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) associée à l'irinotécan (250 mg/m² le jour 1) (XELIRI) et en deuxième intention la capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) en association avec l'oxaliplatine (130 mg/m² le jour 1). Tous les cycles de traitement ont été administrés à 3 semaines d'intervalle. Dans le traitement de première intention, le temps médian de survie sans progression dans la population en intention de traiter s'élevait à 5,8 mois (IC à 95 %, 5,1-6,2 mois) pour la capécitabine en monothérapie et à 7,8 mois (IC à 95%, 7,0-8,3 mois) pour le traitement XELIRI (p=0,0002).

L'analyse intermédiaire des données d'une étude multicentrique, randomisée et contrôlée de phase II (AIO KRK 0604) plaide en faveur de l'utilisation de la capécitabine à raison d'une dose initiale de 800 mg/m² pendant 2 semaines toutes les 3 semaines, en association avec l'irinotécan et le bévacicumab, dans le traitement de première intention des patients atteints de cancer colorectal métastatique. 115 patients ont été randomisés pour recevoir le traitement par capécitabine associé à l'irinotécan (XELIRI) et au bévacicumab selon le schéma suivant : capécitabine (800 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines suivies d'une période de repos de 7 jours), irinotécan (200 mg/m² en

perfusion de 30 minutes le jour 1 toutes les 3 semaines) et bévacicumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes le jour 1 toutes les 3 semaines). Au total, 118 patients ont été randomisés pour recevoir le traitement par capécitabine associé à l'oxaliplatine et au bévacicumab selon le schéma suivant : capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines suivies d'une période de repos de 7 jours), oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de 2 heures le jour 1 toutes les 3 semaines) et bévacicumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes le jour 1 toutes les 3 semaines). Le taux de survie sans progression à 6 mois dans la population en intention de traiter était de 80 % (XELIRI plus bévacicumab) contre 74 % (XELOX plus bévacicumab). Le taux de réponse global (réponse complète plus réponse partielle) était de 45 % (XELOX plus bévacicumab) contre 47 % (XELIRI plus bévacicumab).

En monothérapie dans le traitement de seconde intention du cancer colorectal métastatique :

Des études cliniques de phase II/III ont été effectuées sur plus de 980 patients traités selon le schéma d'administration toutes les 3 semaines pour un cancer colorectal métastatique n'ayant pas répondu à un traitement antérieur à base de 5FU. L'efficacité d'irinotécan a été évaluée sur 765 patients qui présentaient une progression documentée sous 5FU au moment de l'admission dans l'étude.

	Phases III					
	Irinotécan par rapport à un traitement de soutien			Irinotécan par rapport au 5FU		
	Irinotécan n = 183	Traitement de soutien n = 90	Valeurs de p	Irinotécan n = 127	5FU n = 129	Valeurs de p
Survie sans progression à 6 mois (%)	SO	SO		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

SO : Sans objet

* : Différence statistiquement significative

Dans des études de phase II portant sur l'application du schéma d'administration toutes les 3 semaines à 455 patients, la survie sans progression à 6 mois était de 30 %, et la survie médiane de 9 mois. Le délai moyen avant progression atteignait 18 semaines.

En outre, des études non comparatives de phase II ont porté sur l'application du schéma d'administration hebdomadaire à 304 patients, à la dose de 125 mg/m², injectée en perfusion intraveineuse de 90 minutes pendant 4 semaines consécutives, suivies de 2 semaines de repos. Dans ces études, le délai moyen avant progression était de 17 semaines, et la survie médiane de 10 mois. Le profil de sécurité observé lors de l'application du schéma hebdomadaire à 193 patients à la posologie de départ de 125 mg/m² s'est révélé similaire à celui constaté sous le schéma d'administration toutes les 3 semaines. Le délai médian d'apparition de la première selle liquide était de 11 jours.

En association avec le cétuximab après l'échec d'un traitement cytotoxique comprenant l'irinotécan :

L'efficacité de l'association de cétuximab et d'irinotécan a fait l'objet de deux études cliniques. Au total, 356 patients recevaient le traitement combiné pour un cancer colorectal métastatique exprimant l'EGFR : ils avaient récemment résisté à une thérapie cytotoxique comprenant de l'irinotécan et présentaient un score de performance Karnofsky minimum de 60, bien que ce score fût ≥ 80 pour la majorité d'entre eux.

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

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

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

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

Étude	N	TRO		TMM		SSP (mois)		SG (mois)	
		n (%)	IC 95 %	n (%)	IC 95 %	Médiane	IC 95 %	Médiane	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
IMCLCP0 2-9923	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, TMM = taux de maîtrise de la maladie (réponse complète, réponse partielle ou stabilisation de la maladie pendant au moins 6 semaines), TRO = taux de réponse objectif (réponse complète ou partielle), SG = temps de survie globale, SSP = survie sans progression.

L'efficacité de l'association de cétuximab et d'irinotécan s'est révélée supérieure à celle de la monothérapie par cétuximab, en termes de taux de réponse objectif (TRO), taux de maîtrise de la maladie (TMM) et survie sans progression (SSP). Dans l'essai randomisé, aucun effet sur la survie globale n'était démontré (rapport de risque 0,91, $p = 0,48$).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

À la fin de la perfusion de la dose recommandée de 350 mg/m², les concentrations plasmatiques maximums moyennes en irinotécan et SN-38 étaient de 7,7 µg/ml et 56 ng/ml, respectivement, et les valeurs moyennes de l'aire sous la courbe (ASC) étaient de 34 µg.h/ml et 451 ng.h/ml, respectivement. Une grande variabilité interindividuelle des paramètres pharmacocinétiques est généralement constatée en ce qui concerne le 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 de l'irinotécan et du SN-38 atteignait environ 65 % et 95 %, respectivement.

Biotransformation

Des études portant sur l'équilibre de masse et le métabolisme à l'aide de médicament marqué au ^{14}C ont montré que plus de 50 % d'une dose d'irinotécan administrée par voie intraveineuse étaient excrétés sous forme inchangée : 33 % dans les fèces, principalement par la bile, et 22 % dans l'urine. Deux voies métaboliques rendent compte, chacune, d'au moins 12 % de la dose :

- hydrolyse par la carboxylestérase en métabolite actif SN-38. Le SN-38 est principalement éliminé par une glucuronidation suivie d'une excrétion biliaire et rénale (moins de 0,5 % de la dose d'irinotécan). Il est probable que le SN-38 glucuronidé fasse ensuite l'objet d'une hydrolyse dans l'intestin.
- oxydations dépendant des enzymes du cytochrome P450 3A et provoquant l'ouverture de l'anneau pipéridine extérieur avec formation d'APC (dérivé de l'acide aminopentanoïque) et de NPC (dérivé amine primaire) (voir rubrique 4.5).

La forme inchangée de l'irinotécan est la principale entité présente dans le plasma, suivie de l'APC, du SN-38 glucuronidé et du SN-38. Seul le SN-38 exerce une importante activité cytotoxique.

Élimination

Dans une étude de phase I, conduite chez 60 patients traités selon le schéma d'administration d'une perfusion intraveineuse de 30 minutes à raison de 100 à 750 mg/m² toutes les 3 semaines, l'irinotécan avait un profil d'élimination biphasique ou triphasique. La clairance plasmatique moyenne était de 15 l/h/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 de la phase terminale était de 14,2 heures. Le SN-38 avait un profil d'élimination biphasique avec une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 13,8 heures.

La clairance de l'irinotécan diminue d'environ 40 % chez les patients dont la bilirubinémie est comprise entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale. Chez ces patients, une dose de 200 mg/m² d'irinotécan entraîne une exposition plasmatique au médicament comparable à celle observée sous 350 mg/m² chez des patients cancéreux dotés de paramètres hépatiques normaux.

Linéarité/non-linéarité

Une analyse pharmacocinétique de population avec l'irinotécan a été réalisée chez 148 patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et traités avec des différents schémas et des différentes posologies dans des essais de phase II. Les paramètres pharmacocinétiques estimés avec un modèle à 3 compartiments étaient similaires à ceux observés lors des études de phase I. Toutes les études ont montré que l'exposition à l'irinotécan (CPT-11) et au SN-38 augmente proportionnellement avec la dose administrée de CPT-1 ; leur pharmacocinétique était indépendante du nombre des cycles précédents et du schéma d'administration.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'intensité des toxicités majeures rencontrées avec Irinotecan Viatris (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-glucuronyltransférase 1A1 (UGT1A1) est impliquée dans la désactivation métabolique du SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan, en SN-38 glucuronidé inactif (SN-38G). Le gène UGT1A1 est hautement polymorphe et produit donc des capacités métaboliques variables d'un sujet à l'autre. Les variants génétiques UGT1A1 les mieux caractérisés sont UGT1A1*28 et UGT1A1*6. Ces variantes et d'autres anomalies congénitales de l'expression de l'UGT1A1 (telles que le syndrome de Gilbert et la maladie de Crigler et Najjar) sont associées à une réduction de l'activité de cette enzyme.

Les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1 (par exemple homozygotes pour les variants UGT1A1*28 ou *6) présentent un risque accru d'effets indésirables graves tels que neutropénie et diarrhée après 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 et de diarrhée sévère, le génotypage d'UGT1A1 peut être utilisé. L'homozygote UGT1A1*28 se produit avec une fréquence de 8 à 20% dans la population européenne, africaine, proche-orientale et latino-américaine. Le variant *6 est presque absent dans ces populations. Dans la population d'Asie de l'Est, la fréquence de *28/*28 est d'environ 1-4%, 3-8% pour *6/*28 et 2-6% pour *6/*6. Dans la population d'Asie centrale et du Sud, la fréquence de *28/*28 est d'environ 17%, 4% pour *6/*28 et 0,2% pour *6/*6.

5.3. Données de sécurité préclinique

L'irinotécan et le SN-38 se sont révélés mutagènes *in vitro* dans le test d'aberration chromosomique effectué sur les cellules CHO ainsi que dans le test du micronucléus réalisé *in vivo* sur des souris.

En revanche, ils se sont avérés dépourvus de pouvoir mutagène dans le test d'Ames.

Chez des rats traités une fois par semaine pendant 13 semaines à la dose maximum de 150 mg/m² (c'est-à-dire moins de la moitié de la posologie recommandée chez l'être humain), aucune tumeur liée au traitement n'était notifiée 91 semaines après la fin du traitement.

Des études de toxicité en administration unique ou répétée d'Irinotecan Viatris ont été menées sur des souris, des rats et des chiens. Les principaux effets toxiques concernaient les systèmes hématopoïétique et lymphatique. Chez le chien, des diarrhées tardives associées à une atrophie et une nécrose focale de la muqueuse intestinale ont été signalées. Une alopecie a également été observée chez le chien.

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

Reproduction

L'irinotécan s'est avéré tératogène chez le rat et le lapin à des doses inférieures à la dose thérapeutique utilisée chez l'homme. Chez le rat, une baisse de la fertilité a été observée chez les jeunes d'animaux traités qui présentaient des anomalies externes. Ce n'était pas le cas chez les jeunes qui ne présentaient pas d'anomalies morphologiques. On a observé une réduction du poids du placenta chez les rates gestantes, ainsi qu'une réduction de la viabilité des fœtus et une augmentation des anomalies comportementales dans la progéniture.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sorbitol E420, acide lactique, hydroxyde de sodium (ajustement du pH), eau pour injections.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Solution pour perfusion :

Après dilution dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) ou de glucose à 5 % (50 mg/ml), la stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures entre 2°C et 8°C ainsi qu'à 25°C et à l'abri de la lumière.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement, à moins que la méthode appliquée pour l'ouverture/la dilution exclue tout risque de contamination microbienne. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la durée de conservation en cours d'utilisation et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

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

Ne pas congeler.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (de verre ambré de type I) de 2 ml d'irinotécan (40 mg/2 ml), muni d'un bouchon de caoutchouc chlorobutyle et d'un opercule (type flip-off). Présentations de 1, 5, 10 et 20 flacons.

Flacon (de verre ambré de type I) de 5 ml d'irinotécan (100 mg/5 ml), muni d'un bouchon de caoutchouc chlorobutyle et d'un opercule (type flip-off). Présentations de 1, 5, 10 et 20 flacons.

Flacon (de verre ambré de type I) de 15 ml d'irinotécan (300 mg/15 ml), muni d'un bouchon de caoutchouc chlorobutyle et d'un opercule (type flip-off). Présentations de 1, 5, 10 et 20 flacons.

Flacon (de verre ambré de type I) de 25 ml d'irinotécan (500 mg/25 ml), muni d'un bouchon de caoutchouc chlorobutyle et d'un opercule (type flip-off). Présentations de 1, 5, 10 et 20 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

À l'instar des autres agents antinéoplasiques, Irinotecan Viatris doit être préparé et manipulé avec précaution. L'utilisation de lunettes, d'un masque et de gants s'impose.

Si la solution d'Irinotecan Viatris ou la solution à perfuser entre en contact avec la peau, laver immédiatement et parfaitement au savon et à l'eau. Si la solution d'Irinotecan Viatris ou la solution à perfuser entre en contact avec les muqueuses, laver immédiatement à l'eau.

Préparation de l'administration de la perfusion intraveineuse

Comme tout autre médicament injectable, LA SOLUTION D'IRINOTECAN VIATRIS POUR PERFUSION DOIT ÊTRE PRÉPARÉE DE FAÇON ASEPTIQUE.

Si un précipité est observé dans les flacons ou après la dilution, le produit doit être éliminé en respectant les procédures de référence applicables aux agents cytotoxiques.

Prélever de façon aseptique la quantité requise de solution d'Irinotecan Viatris dans le(s) flacon(s) à l'aide d'une seringue adéquate. Diluer ensuite la solution d'Irinotecan Viatris dans une poche ou un flacon de perfusion contenant 100 à 250 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/ml) ou de glucose à 5 % (50 mg/ml). La perfusion doit ensuite être soigneusement mélangée par rotation manuelle, jusqu'à obtenir une concentration de 4,62 mg/ml à 0,81 mg/ml.

Administer par perfusion IV.

Élimination

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

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

Viatrix GX, Terhulpssteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart

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

Irinotecan Viatrix 40 mg/2 ml solution à diluer pour perfusion : BE329664

Irinotecan Viatrix 100 mg/5 ml solution à diluer pour perfusion : BE329673

Irinotecan Viatrix 300 mg/15 ml solution à diluer pour perfusion : BE347916

Irinotecan Viatrix 500 mg/25 ml solution à diluer pour perfusion : BE347925

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

Date de première autorisation : 08/12/2008

Date de dernier renouvellement : 04/03/2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

06/2023

La dernière date à laquelle ce texte a été approuvé est 10/2023.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé.