

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Irinotecan Kabi 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

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

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

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

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

Excipients à effet notoire :

Chaque ml contient 45 mg de sorbitol (E420)

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Le concentré est une solution jaune pâle et claire et exempte de particules visibles.

pH: 3,0 à 3,8

Osmolarité : 250 à 400 mOsm/kg.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Irinotecan Kabi est indiqué dans le traitement des cancers colorectaux avancés :

- en association avec le 5-fluorouracile et l'acide folinique chez les patients ne devant pas suivre de chimiothérapie préalable dans le cas d'un stade avancé ;
- en monothérapie pour les patients chez qui le traitement à base de 5-fluorouracile a échoué.

L'irinotecan en association avec le cetuximab 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 préalable pour une maladie métastatique ou après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan (voir rubrique 5.1).

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

Irinotecan en association avec la capécitabine avec ou sans bévacizumab est indiqué en traitement de première ligne chez les patients présentant un cancer colorectal métastatique

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé exclusivement à l'adulte. Irinotecan Kabi, solution de perfusion, doit être injecté dans une veine périphérique ou centrale.

Dose recommandée :

En monothérapie (chez les patients prétraités)

La dose recommandée de Irinotécan trihydraté est de 350 mg/m², administrée par perfusion intraveineuse sur 30 à 90 minutes, toutes les trois semaines (voir ci-dessous rubriques 4.4 et 6.6).

En association (chez les patients non prétraités)

La sécurité et l'efficacité de l'irinotécan en association avec le 5-fluorouracile (5FU) et l'acide folinique (FA) ont été établies selon le schéma suivant (voir rubrique 5.1).

- Irinotécan et 5FU/FA toutes les 2 semaines

La dose recommandée de Irinotécan trihydraté est de 180 mg/m², administrée une fois toutes les 2 semaines par perfusion intraveineuse sur 30 à 90 minutes, suivie d'une perfusion d'acide folinique et de 5-fluorouracile.

Pour la posologie et le mode d'administration du cétuximab concomitant, consulter la notice relative à ce médicament.

En règle générale, une dose de Irinotécan identique à celle administrée au cours des derniers cycles du schéma antérieur à base d'irinotécan est utilisée. L'irinotécan doit être administré au moins une heure après la fin de la perfusion du cetuximab.

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

Pour la posologie et le mode d'administration de la capécitabine en association, se reporter à la section 5.1 et se référer aux rubriques appropriées du Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament.

Ajustements de dose :

Irinotécan doit être administré après disparition de tous les effets secondaires au Grade 0 ou au Grade 1 NCI-CTC (critères de toxicité courants de l'Institut National du Cancer) et lorsque la diarrhée liée au traitement est complètement éliminée.

Avant chaque administration du traitement, la dose de irinotécan, et de 5FU le cas échéant – convient d'être réduite en fonction du Grade d'effets secondaires le plus élevé observé au cours de la perfusion précédente. Le traitement doit être reporté de 1 à 2 semaines pour permettre au patient de se remettre des effets secondaires liés au traitement.

En cas de survenue des événements indésirables suivants, une réduction de la dose de 15 à 20 % doit être appliquée au irinotécan et/ou au 5FU, si nécessaire :

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

- toxicité non hématologique (Grade 3-4)].

Les recommandations de modifications de doses du cétuximab administré en association avec l'irinotécan doivent être suivies conformément aux notices relatives à ce médicament.

En cas d'association avec la capécitabine chez des patients de 65 ans ou plus, il est recommandé de réduire la posologie de départ de ce médicament à 800 mg/ m² deux fois par jour, conformément au résumé de ses caractéristiques. Consulter également les recommandations en matière de modifications posologiques des associations thérapeutiques reprises dans ce même résumé des caractéristiques de la capécitabine.

Durée du traitement

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

Groupes de patients spécifiques :

Patients atteints d'insuffisance hépatique

En monothérapie: Il faut déterminer la posologie de départ de irinotécan en se fondant sur les taux sanguins de bilirubine (jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]) chez les patients dont l'indice de performance est ≤ 2 . Chez les sujets qui présentent à la fois une hyperbilirubinémie et un temps de prothrombine supérieur à 50 %, la clairance de irinotécan est diminuée (voir rubrique 5.2), ce qui augmente le risque d'hépatotoxicité. Il convient donc d'effectuer une surveillance hebdomadaire de l'examen hématologique complet dans cette population de patients.

- Chez les patients dont la bilirubine est jusqu'à 1,5 fois supérieure à la LSN, la posologie recommandée de irinotécan est de 350 mg/m².
- Chez les patients dont la bilirubine oscille entre 1,5 et 3 fois la LSN, la posologie recommandée de irinotécan est de 200 mg/m².
- Les patients dont la bilirubine est supérieure à 3 fois la LSN ne doivent pas être traités par le irinotécan trihydraté (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Aucune donnée n'est disponible pour les patients atteints d'insuffisance rénale et traités au Irinotécan en association.

Patients atteints d'insuffisance rénale

Irinotécan est déconseillé chez les patients atteints d'insuffisance rénale, étant donné qu'aucune étude n'a été conduite auprès de cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Personnes âgées

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été effectuée auprès des personnes âgées. La dose convient cependant d'être sélectionnée avec prudence au sein de cette population en raison de la fréquence accrue de fonctions biologiques réduites. Cette population doit faire l'objet d'une surveillance plus intense (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Irinotecan Kabi 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 l'administration, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

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

Pour toute contre-indication complémentaire du cétuximab, bévacizumab ou capécitabine, consulter les notices de ces médicaments.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'utilisation de irinotécan doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique, et ce produit doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié dans l'utilisation de la chimiothérapie anticancéreuse.

Etant donné la nature et l'incidence des effets secondaires, irinotecan sera exclusivement prescrit dans les cas suivants après avoir considéré les avantages attendus par rapport aux risques thérapeutiques éventuels :

- patients présentant un facteur de risque, en particulier ceux dont la capacité fonctionnelle selon l'OMS = 2.
- dans les quelques rares cas où les patients ne sont pas disposés à observer les recommandations en matière de prise en charge des effets secondaires (nécessité d'un traitement antidiarrhéique immédiat et suffisamment prolongé et d'un apport hydrique important au début d'une diarrhée tardive). Une surveillance stricte en milieu hospitalier est préconisée pour ces patients.

Quand le irinotécan est utilisé en monothérapie, il est habituellement administré toutes les 3 semaines. On peut toutefois envisager un schéma hebdomadaire (voir rubrique 5) chez les patients qui sont susceptibles de devoir être suivis de plus près ou qui sont particulièrement exposés au risque de neutropénie sévère.

Diarrhée tardive

Il convient d'informer les patients du risque de diarrhée tardive plus de 24 heures suivant l'administration d'irinotecan et à tout moment avant le cycle suivant. En monothérapie, le temps moyen d'apparition des premières selles liquides est de 5 jours après la perfusion de irinotécan. Les patients sont, dans ce cas, tenus de rapidement informer leur médecin et de commencer immédiatement la thérapie appropriée.

Parmi les patients présentant un risque accru de diarrhée, citons les patients ayant subi une radiothérapie abdominale/pelvienne, les patients atteints d'hyperleucocytose initiale, les patients présentant une capacité fonctionnelle ≥ 2 et les femmes. Si elle n'est pas

correctement traitée, la diarrhée peut menacer le pronostic vital, en particulier si le patient est atteint d'une neutropénie concomitante.

Dès l'apparition des premières selles liquides, le patient doit boire de grandes quantités de liquides contenant des électrolytes et une thérapie antidiarrhéique appropriée doit être immédiatement lancée. Le traitement antidiarrhéique sera prescrit par le département dans lequel irinotécan a été administré. A la sortie de l'hôpital, le patient doit recevoir les médicaments prescrits de manière à pouvoir traiter la diarrhée dès qu'elle se manifeste. Celui-ci doit en outre informer son médecin ou le département administrant irinotécan quand/si la diarrhée survient.

Le traitement antidiarrhéique actuellement recommandé consiste en des doses élevées de lopéramide (4 mg à la première prise et ensuite 2 mg toutes les 2 heures). Cette thérapie doit être poursuivie pendant 12 heures après les premières selles liquides et ne doit pas être modifiée. Le lopéramide ne peut en aucun cas être administré pendant plus de 48 heures consécutives à ces doses en raison du risque d'iléus paralytique, ni pendant moins de 12 heures.

Outre le traitement antidiarrhéique, un antibiotique à spectre large doit être administré à titre prophylactique lorsque la diarrhée est associée à une neutropénie grave (numération neutrophile < 500 cellules/mm³).

Outre le traitement antibiotique, l'hospitalisation est conseillée pour la prise en charge de la diarrhée dans les cas suivants :

- Diarrhée accompagnée de fièvre.
- Diarrhée grave (nécessitant une hydratation par intraveineuse).
- Diarrhée persistant au delà de 48 heures suivant le lancement de la thérapie à dose élevée de lopéramide.

Le lopéramide ne doit pas être administré à titre prophylactique, même chez les patients atteints de diarrhée tardive au cours des cycles précédents.

Chez les patients atteints de diarrhée grave, une réduction de dose est conseillée pour les cycles subséquents (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.

Il est recommandé d'effectuer des hémogrammes complets sur base hebdomadaire au cours du traitement à l'irinotécan. Les patients doivent être informés du risque de neutropénie et de l'importance de la fièvre. La neutropénie fébrile (température $> 38^{\circ}\text{C}$ et numération neutrophile ≤ 1000 cellules/mm³) doit être traitée de toute urgence à l'hôpital par injection intraveineuse d'antibiotiques à large spectre.

Chez les patients présentant des événements hématologiques graves, une réduction de dose est recommandée lors de l'administration subséquente (voir rubrique 4.2).

On constate un risque accru d'infections et de toxicité hématologique chez les patients atteints de diarrhée grave. Chez ces derniers, des hémogrammes complets doivent être

réalisés.

Insuffisance hépatique

Des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés au départ et avant chaque cycle.

Des hémogrammes hebdomadaires complets doivent être réalisés chez les patients dont le taux de bilirubine équivaut à 1,5 à 3 fois la limite supérieure de la normale, en raison de la diminution de clairance de l'irinotécan (voir rubrique 5.2) et donc du risque accru d'hématotoxicité au sein de cette population. L'irinotécan ne doit pas être administré pour les patients ayant un taux de bilirubine à 3 fois la LSN (voir rubrique 4.3).

Patients présentant une activité UGT1A1 réduite

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

Bien qu'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 mauvais métaboliseurs de l'UGT1A1, en particulier chez les patients recevant des doses >180 mg/m² ou chez les patients fragiles. Il convient de prendre en considération les directives cliniques applicables pour les recommandations de dose 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 ne représente pas la totalité de la toxicité observée dans le traitement par irinotécan (voir rubrique 5.2).

Nausées et vomissements

Un traitement prophylactique aux antiémétiques est recommandé avant chaque traitement à l'irinotécan. Nausées et vomissements ont été fréquemment rapportés. Les patients souffrant de vomissements avec diarrhée tardive doivent être hospitalisés le plus rapidement possible en vue d'un traitement.

Syndrome cholinergique aigu

En cas de syndrome cholinergique aigu (défini comme diarrhée précoce et diversité d'autres signes et symptômes tels que sueurs, crampes abdominales, myosis et salivation), il convient d'administrer du sulfate d'atropine (0,25 mg par voie sous-cutanée) sauf contre-indication clinique (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.

La plus grande prudence doit être observée chez les patients asthmatiques. Chez les patients atteints d'un syndrome cholinergique aigu grave, l'utilisation prophylactique de sulfate d'atropine est recommandée au cours des doses subséquentes d'irinotécan.

Affections respiratoires

La pneumopathie interstitielle, se présentant sous forme d'infiltration pulmonaire, n'est pas courante au cours du traitement à l'irinotécan. La pneumopathie interstitielle pulmonaire peut être fatale. Les facteurs de risque éventuellement liés au développement d'une pneumopathie interstitielle diffuse incluent l'utilisation de médicaments pneumotoxiques, la radiothérapie et

les facteurs de croissance hématopoïétique. Les patients présentant des facteurs de risque doivent être étroitement surveillés avant et pendant la thérapie à l'irinotécan afin de détecter tout symptôme respiratoire.

Extravasation

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

Personnes âgées

En raison de la fréquence accrue de fonctions biologiques réduites, en particulier de la fonction hépatique, chez les personnes âgées, il convient de faire preuve de la plus grande prudence lors de la sélection de la dose d'Irinotecan Kabi au sein de cette population (voir rubrique 4.2).

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

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

Insuffisance rénale

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

Radiothérapie

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

Affections cardiaques

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

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

Affections vasculaires

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

Autres

Des cas rares d'insuffisance rénale, d'hypotension ou de troubles circulatoires ont été observés chez les patients ayant enregistré des épisodes de déshydratation associés à une diarrhée et/ou des vomissements, ou une sepsie.

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).

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

Ce médicament contient 45mg de sorbitol dans chaque ml de concentrat. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement.

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

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

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

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

Association contre-indiquée (voir rubrique 4.3)

Vaccin antiamentaire : Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle. **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 de durant le traitement par irinotécan et pendant 6 mois après l'arrêt du traitement de chimiothérapie est contre-indiquée. 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 glucuronidé 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 glucuronidé et réduit les effets pharmacodynamiques. Les effets de tels anti-convulsivants 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, l'augmentation de la glucuronidation et de l'excrétion biliaire peut 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 du fait du médicament cytotoxique.

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

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, le bilan de l'INR (International Normalised Ratio) devra être pratiqué plus fréquemment.

Associations à prendre en compte

Agents immunosuppresseurs : (par ex. Ciclosporine, Tacrolimus) : immunosuppression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Agents bloquants neuromusculaires : l'interaction entre l'irinotecan et les agents bloquants neuromusculaires ne peut pas être exclue. Du fait de l'activité anticholinestérase de l'irinotecan, 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 les paramètres pharmacocinétiques de l'irinotecan.

Bévacizumab : les résultats d'une étude d'interaction médicamenteuse dédiée n'ont démontré aucun effet significatif du bévacizumab sur la pharmacocinétique de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38. Cependant, cela n'exclut pas une augmentation de la toxicité en raison de leurs propriétés pharmacologiques.

Cetuximab : L'influence de l'irinotecan sur le profil de tolérance du cetuximab , et vice versa, n'a pas été mis 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 Fécondité, grossesse et allaitement

Contraception

En raison du potentiel génotoxique, il faut conseiller aux patients de sexe féminin en âge de procréer d'utiliser une contraception hautement efficace pendant le traitement et pendant 6 mois après l'administration de la dernière dose d'irinotécan (voir rubrique 4.4).

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

Grossesse

Les informations concernant l'utilisation de l'irinotécan chez la femme enceinte sont limitées. Chez l'animal, des effets embryotoxiques et tératogènes ont été observés (voir rubrique 5.3). Selon les résultats des études sur l'animal et le mécanisme d'action de l'irinotécan, l'irinotécan ne devrait donc pas être utilisé pendant la grossesse, sauf si cela est clairement nécessaire.

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 risque potentiel de manifestations indésirables chez le nourrisson, l'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par irinotécan (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Fertilité

Il n'existe aucune information chez l'homme sur l'effet de l'irinotécan sur la fertilité. Chez l'animal, les effets indésirables de l'irinotécan sur la fertilité de la progéniture ont été rapportés (voir rubrique 5.3). Avant le début du traitement par irinotecan, 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 Kabi a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients doivent être avertis du potentiel de vertiges ou de troubles visuels pouvant se produire dans les 24 heures après l'administration du Irinotécan, et doivent éviter la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines si de tels symptômes apparaissent.

4.8 Effets indésirables

ÉTUDES CLINIQUES

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

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

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

Un syndrome cholinergique aigu, transitoire et sévère, a été très fréquemment observé. Les principaux symptômes étaient définis par une diarrhée précoce et divers autres symptômes comme la douleur abdominale, la sudation, le myosis et le ptyalisme pendant ou dans les 24 heures après la perfusion d'irinotécan. 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'irinotécan 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 irinotécan en monothérapie (schéma de 350 mg/m² toutes les 3 semaines)		
Classe de systèmes d'organes MedDRA	fréquence	terme préférentiel
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	Alopecie (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très Fréquent	Inflammation muqueuse
	Très Fréquent	Pyrexie
	Très Fréquent	Asthénie
Investigations	Fréquent	Elévation de la créatinine
	Fréquent	Elévation des transaminases (ASAT et ALAT)
	Fréquent	Elévation de la bilirubine sanguine
	Fréquent	Elévation de la

		phosphatase alcaline sanguine
--	--	-------------------------------

Description des effets indésirables sélectionnés (monothérapie)

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

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 22e jour.

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

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

Syndrome cholinergique aigu

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

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

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

Examens biologiques

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

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

EN ASSOCIATION

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

Rien ne prouve que le profil de sécurité de l'irinotécan puisse être influencé par le cétuximab ou inversement. En association avec le cétuximab, les effets indésirables additionnels rapportés sont ceux attendus pour le cétuximab (tels qu'une dermatite acnéiforme chez 88 % des patients). Pour plus d'informations sur les effets indésirables de l'irinotécan en association avec le cétuximab, se référer également à leurs 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 myocardique/infarctus ; *Effets indésirables fréquents de Grade 3 et de Grade 4* : neutropénie fébrile. Pour une information complète sur les effets indésirables de la capécitabine, se référer au résumé des caractéristiques du produit de la capécitabine.

Les réactions médicamenteuses indésirables de Grade 3 et de Grade 4 rapportées chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan et le bévacizumab, en plus de 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 myocardique 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/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 /5FU/AF seul. Pour obtenir des informations relatives aux effets indésirables en association avec le bévacizumab, se référer au RCP du bévacizumab.

Irinotecan 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 ont été rapportés chez 145 patients traités par irinotecan en association avec 5FU/AF toutes les 2 semaines à la dose recommandée de 180 mg/m².

Effets indésirables rapportés avec irinotecan en association (schéma de 180 mg/m² toutes les 2 semaines)		
Classe de systèmes d'organes MedDRA	fréquence	Terme préférentiel
Infections et infestations	Fréquent	Infection
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très Fréquent	Thrombocytopénie
	Très Fréquent	Neutropénie
	Très Fréquent	Anémie

	Fréquent	Neutropénie fébrile
Affections du métabolisme et de la nutrition	Très Fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très Fréquent	Syndrome cholinergique
Affections gastro-intestinales	Très Fréquent	Diarrhée
	Très Fréquent	Vomissements
	Très Fréquent	Nausées
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très Fréquent	Alopecie (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 sanguine
	Très Fréquent	Elévation de la phosphatase alcaline sanguine

Description des effets indésirables sélectionnés (en traitement combiné)

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

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

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

Une **neutropénie** a été observée chez 82,5 % des patients et était sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/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 **neutropénie fébrile** a été rapportée chez 3,4 % des patients et dans 0,9 % des cycles.

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

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

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

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

Examens biologiques

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

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

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

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

Les événements indésirables liés au médicament supplémentaires suivants ont été rapportés dans les études cliniques menées avec l'irinotecan : douleur, septicémie, trouble anorectal, candidose gastro-intestinale, hypomagnésémie, éruption cutanée, signes cutanés, troubles de la démarche, confusion, céphalée, syncope, bouffées de chaleur, bradycardie, infection des voies urinaires, douleur mammaire, gamma-glutamyltransférase augmentée, extravasation et syndrome de lyse tumorale, affections cardiovasculaires (angine de poitrine, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, trouble vasculaire périphérique, trouble vasculaire) et événements thromboemboliques (thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde, embolie artérielle périphérique, 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 préférentiel
Infections et infestations	- Colite pseudomembraneuse, dont un cas bactériologiquement documenté (<i>Clostridium difficile</i>) - Septicémie - Mycoses* - Infections virales†
Affections hématologiques et du système lymphatique	Thrombocytopénie 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*
Troubles vasculaires	• Hypotension[†]
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	• Pneumopathie interstitielle caractérisée par des infiltrations 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 ulcéreuse • Enzymes pancréatiques augmentées symptomatique ou asymptomatique • Perforation intestinale
Troubles hépatobiliaires	• Stéatohépatite • Stéatose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	• Réactions cutanées
Affections musculo-squelettiques et systémiques	• Crampes
Affections du rein et des voies urinaires	• Dysfonctionnement rénal et insuffisance rénale aiguë généralement chez les patients chez qui survient une infection et/ou de volume faible en raison de toxicités gastro-intestinales sévères[†] • Insuffisance rénale[†]
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	• Réaction au site de perfusion
Investigations	• Amylase augmentée • Augmentation de la lipase • Hypokaliémie • Hyponatrémie essentiellement liée à la diarrhée et aux vomissements • Transaminases augmentées(ASAT et ALAT) en l'absence de progression de métastases hépatiques ont été rapportés très rarement.

* par exemple. Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, aspergillose bronchopulmonaire, candida systémique.

†par exemple Herpès zoster, grippe, réactivation de l'hépatite B, colite à cytomégalo virus.

* Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou d'insuffisance cardiocirculatoire ont été observés chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation associés à une diarrhée et/ou à des vomissements, ou à une septicémie.

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 En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

4.9 Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosage à des doses environ deux fois supérieures à la dose thérapeutique recommandée ont été rapportés, et peuvent être fatals. Les réactions secondaires les plus importantes qui ont été rapportées sont la neutropénie grave et la diarrhée grave.

Prise en charge

Il n'existe pas d'antidote connu pour l'irinotécan. Un traitement symptomatique optimal convient d'être instauré pour prévenir la déshydratation suite à la diarrhée et pour traiter toute complication infectieuse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : cytotoxique inhibiteur de la topoisomérase I I

Code ATC : L01CE02.

Mécanisme d'action

Données expérimentales :

L'irinotécan est un dérivé semi-synthétique de la camptothécine. Cet agent antinéoplasique agit en tant qu'inhibiteur spécifique de l'ADN topo-isomérase I. La carboxylestérase de la plupart des tissus le métabolise en SN-38, substance qui s'est révélée plus active que l'irinotécan sur la topo-isomérase I purifiée et 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 de type 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 et exercent des activités cytotoxiques 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 d'Irinotécan, l'effet pharmacologique le plus important consiste en l'inhibition de l'acétylcholinestérase.

Données cliniques :

En thérapie combinée de première intention du carcinome colorectal métastatique

En thérapie combinée 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. Le jour 1 du premier schéma, l'administration de irinotécan, à la posologie 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, l'acide folinique et le 5-fluoro-uracile étaient administrés aux mêmes doses et selon les mêmes modalités. Dans le schéma hebdomadaire, l'administration de 80 mg/m² de irinotécan était suivie d'une perfusion d'acide folinique (500 mg/m² en une perfusion intraveineuse de 2 heures) puis de 5-fluoro-uracile (2 300 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'Irinotécan a été évaluée sur 198 patients:

	Thérapie associée (2 schémas posologiques) (n=198)		Schéma posologique hebdomadaire (n=50)		Schéma posologique de 2 semaines (n=148)	
	Irinotécan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotécan + 5FU/FA	5FU/FA	Irinotécan + 5FU/FA	5FU/FA
Taux de réponse (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
Valeur p	p < 0,001		p = 0,045		p = 0,005	
Temps moyen à la progression (mois)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
Valeur p	p < 0,001		NS		p = 0,001	
Durée moyenne de réponse (mois)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
Valeur p	NS		p = 0,043		NS	
Durée moyenne de réponse et stabilisation (mois)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
Valeur p	p < 0,001		NS		p = 0,003	
Temps moyen à l'échec du traitement (mois)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
Valeur p	p = 0,0014		NS		p < 0,001	
Survie moyenne (mois)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0

Valeur p	p = 0,028	NS	p = 0,041
----------	-----------	----	-----------

5FU : 5-fluoro-uracile

AF : 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'irinotécan et de 5FU/AF contre 25,6 % parmi ceux qui ne recevaient que du 5FU/AF. L'incidence de la neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 500 cellules/mm³) était de 5,8 % sous l'association d'irinotécan et de 5FU/AF contre 2,4 % sous 5FU/AF seul.

En outre, le délai médian de détérioration décisive de l'indice de performance était significativement plus long dans le groupe association à base d'irinotécan 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 décisive s'est révélé constamment plus long dans les groupes irinotécan. L'évolution du score *Global Health Status/Quality of Life* était légèrement plus favorable dans le groupe irinotécan en association, mais de façon non significative, ce qui montre que l'efficacité de l'association à base d'irinotécan n'allait pas forcément de pair avec une altération de la qualité de vie.

En thérapie combinée avec le bévacicumab

Un essai clinique de phase III, randomisé, en double aveugle et contre témoin actif a évalué l'association de bévacicumab et d'irinotécan /5FU/AF en traitement de première intention d'un carcinome métastatique du côlon ou du rectum (étude AVF2107g). L'addition du bévacicumab à l'association d'irinotécan /5FU/AF allongeait statistiquement 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, de l'indice de performance, de la localisation de la tumeur primitive, du nombre d'organes entrepris et de la durée de la maladie métastatique. Consulter également le résumé des caractéristiques du bévacicumab. Les données d'efficacité de l'étude AVF2107g sont résumées dans le tableau ci-dessous.

	AVF2107g	
	Sous-groupe 1 irinotécan /5FU/FA + Placebo	Sous-groupe 2 irinotécan /5FU/FA + Avastin ^a
Nombre de patients	411	402
Survie générale		
Temps moyen (mois)	15,6	20,3
95% Intervalle de confiance	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Taux de risque ^b		0,660
Valeur p		0,00004
Survie sans progression		
Temps moyen (mois)	6,2	10,6
Taux de risque		0,54
Valeur p		<0,0001
Taux de réponse général		
Taux (%)	34,8	44,8
95% IC	30,2 – 39,6	39,9 – 49,8

Valeur p		0,0036
Durée de la réponse		
Temps moyen (mois)	7,1	10,4
25–75 centiles (mois)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a5 mg/kg toutes les 2 semaines.

^bPar rapport au sous-groupe de contrôle.

En thérapie combinée avec le cétuximab

EMR 62 202-013 : cette étude randomisée, menée sur des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique et non encore traités jusque-là pour une maladie métastatique, a comparé les effets de l'association de cétuximab, d'irinotécan et d'une perfusion de 5-fluorouracile/acide folinique (5-FU/AF) (599 patients) à ceux de l'administration isolée de la même chimiothérapie (599 patients). La proportion de patients atteints d'une tumeur présentant le gène KRAS non muté, au sein de la population de sujets évaluable sur le plan du statut KRAS, était de 64 %.

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

	Population totale		Population présentant le gène KRAS non-muté	
Variable/test 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)
Valeur de p	0,0038		0,0025	
SSR				
Rapport de risque (IC à 95%)	0,85 (0,726; 0,998)		0,68 (0,501; 0,934)	
Valeur de p	0,0479		0,0167	

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

En thérapie combinée avec la capécitabine

Les données issues d'une étude de phase III, randomisée et contrôlée (CAIRO) étayaient l'utilisation de capécitabine pendant 2 semaines à une posologie d'attaque de 1 000 mg/m² toutes les 3 semaines en association avec l'irinotécan pour le traitement de première intention des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Huit cent vingt (820) patients ont été randomisés pour recevoir soit une thérapie séquentielle (n = 410) soit une thérapie combinée (n = 410). La thérapie séquentielle consistait en trois traitements consécutifs : capécitabine (1 250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours), puis irinotécan (350 mg/m² le jour 1), et enfin association de capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) et d'oxaliplatine (130 mg/m² le jour 1). La thérapie combinée comprenait un traitement de première intention par une association de capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) et d'irinotécan (250 mg/m² le jour 1) (XELIRI) et un de deuxième intention par capécitabine (1 000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) plus oxaliplatine (130 mg/m² le jour 1). Tous les cycles de traitement étaient administrés à des intervalles de 3 semaines. Le traitement de première intention offrait à la population suivie de façon

pragmatique (« en intention de traiter ») une survie médiane sans récurrence de 5,8 mois (IC à 95 %, 5,1 à 6,2 mois) en cas de monothérapie par capécitabine et de 7,8 mois (IC à 95 %, 7,0 à 8,3 mois) avec XELIRI (p = 0,0002).

Les données d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase II, multicentrique, randomisée et contrôlée (AIO KRK 0604) confirme l'intérêt de l'utilisation de la capécitabine à une posologie d'attaque de 800 mg/m² pendant 2 semaines toutes les 3 semaines en association avec de l'irinotécan et du bévacizumab comme traitement de première intention des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique. Cent quinze (115) patients ont été randomisés pour être traités par une association de capécitabine à de l'irinotécan (XELIRI) et du bévacizumab : capécitabine (800 mg/m² deux fois par jour pendant 2 semaines, puis 7 jours de repos), irinotécan (200 mg/m² en une perfusion de 30 minutes, le jour 1, toutes les 3 semaines) et bévacizumab (7,5 mg/kg en une perfusion de 30 à 90 minutes, le jour 1, toutes les 3 semaines) ; par ailleurs, un total de 118 patients ont été randomisés pour recevoir une combinaison de capécitabine, d'oxaliplatine et de bévacizumab : capécitabine (1,000 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines, puis 7 jours de repos), oxaliplatine (130 mg/m² en une perfusion de 2 heures, le jour 1, toutes les 3 semaines) et bévacizumab (7,5 mg/kg en une perfusion de 30 à 90 minutes, le jour 1, toutes les 3 semaines). La survie sans récurrence à 6 mois dans la population suivie de façon pragmatique (« en intention de traiter ») était de 80 % (XELIRI plus bévacizumab) contre 74 % (XELOX plus bévacizumab). Le taux de réponse globale (réponses complètes plus réponses partielles) était de 45 % (XELOX plus bévacizumab) contre 47 % (XELIRI plus bévacizumab).

En monothérapie pour le traitement de deuxième intention du carcinome 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 5-FU. L'efficacité d'Irinotécan a été évaluée sur 765 patients qui présentaient une évolution documentée sous 5-FU au moment de l'admission dans l'étude.

	Phase III					
	Irinotécan versus traitement symptomatique			Irinotécan versus 5FU		
	Irinotécan n = 183	Traitement symptomatique n = 90	Valeur p	Irinotécan n= 127	5FU n=129	Valeur p
Survie sans progression après 6 mois (%)	s.o.	s.o.		33,5*	26,7	p=0,03
Survie après 12 mois (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Survie moyenne (mois)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

s.o. : 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 récurrence à 6 mois était de 30 %, et la survie médiane de 9 mois. Le délai moyen de récurrence atteignait 18 semaines.

Des études non comparatives de phase II ont porté en outre 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, injections suivies de 2 semaines de repos. Dans ces études, le délai moyen de récurrence 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 administré toutes les 3 semaines. Le délai médian d'apparition de la première selle liquide était de 11 jours.

En association avec du cétuximab après l'échec d'une thérapie cytotoxique comprenant de l'irinotécan

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

Essai	N	TRO		TCM		PFS (mois)		SG (mois)	
		n (%)	95% IC	n (%)	95% IC	Moyenne	95% IC	Moyenne	95% IC
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
IMC L CP0 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 réponse partielle), SG = survie globale, SSR = survie sans récurrence

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), de taux de maîtrise de la maladie (TMM) et de durée de survie sans récurrence (SSR). L'essai randomisé n'a démontré aucun effet sur la survie globale (rapport de risque 0,91, $p = 0,48$).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

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

Distribution

Au cours d'une étude de phase I menée chez 60 patients traités avec un schéma d'administration recommandé (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 (Vss) était de 157 l/m².

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

Biotransformation

Des études d'équilibre de masse et du métabolisme réalisées sur le médicament marqué au ¹⁴C ont indiqué que plus de 50% de la dose d'irinotécan administrée par intraveineuse est excrétée sous forme inchangée, avec 33% dans les fèces principalement via la bile et 22% dans les urines.

Deux voies métaboliques représentent chacune au moins 12 % de la dose :5).

- Une hydrolyse par carboxylesterase 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.

Elimination

Au cours d'une étude de phase I menée chez 60 patients traités avec le schéma d'administration recommandé (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. La demi-vie plasmatique moyenne de la première phase du modèle triphasique était de 12 minutes, celle de la seconde phase était 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 est diminuée d'environ 40 % chez les patients ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 fois la limite supérieure de la normale. Chez ces patients, la posologie de 200 mg/m² d'irinotécan entraîne une exposition plasmatique comparable à celle observée chez les patients ayant des paramètres hépatiques normaux et recevant la posologie de 350 mg/m².

Linéarité/non-linéarité

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

Relation(s) pharmacocinétique/pharmacodynamique

L'intensité des principales toxicités observées sous irinotécan (p. ex., leuco-neutropénie et diarrhées) est liée à l'exposition à la substance mère et au métabolite SN-38 (ASC). Des corrélations significatives sont observées entre la toxicité hématologique (réduction du nombre de globules blancs et de neutrophiles au nadir) ou l'intensité des diarrhées et la valeur de l'ASC de l'irinotécan et du métabolite SN-38 sous monothérapie.

Patients présentant une activité UGT1A1 réduite :

La bilirubine-UDP-glucuronosyltransférase-1 hépatique (UGT1A1) est impliquée dans la désactivation métabolique du SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan, en SN-38 glucuronidé (SN-38G) inactif. Le gène UGT1A1 est très polymorphe, ce qui entraîne des capacités métaboliques variables parmi les individus. Les variants génétiques de l'UGT1A1 les mieux caractérisés sont UGT1A1*28 et UGT1A1*6. Ces variants et d'autres déficiences congénitales de l'expression de l'UGT1A1 (comme le syndrome de Gilbert et Crigler-Najjar) sont associés à une activité réduite de cette enzyme.

Les 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 pour les patients recevant des doses d'irinotécan >180 mg/m² (voir rubrique 4.4).

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

L'irinotécan et le SN-38 se sont avérés mutagènes *in vitro* au cours du test d'aberration chromosomique sur des cellules CHO, ainsi que lors du test *in vivo* du micronucleus chez la souris.

Toutefois, aucun effet mutagène de ces substances n'a été mis en évidence dans le test

d'Ames.

Chez des rats traités une fois par semaine pendant 13 semaines à la dose maximum de 150 mg/m² (ce qui est inférieur à la moitié de la dose recommandée pour l'être humain), aucune tumeur liée au traitement n'a été rapportée à 91 semaines suivant la fin du traitement.

Des études de toxicité à dose unique ou répétée avec irinotecan 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 gravité de ces effets était fonction de la dose et réversible.

Reproduction

L'irinotecan était tératogène chez le rat et le lapin à des doses inférieures à la dose thérapeutique pour l'homme. Chez le rat, une baisse de la fertilité a été démontrée chez les nouveau-nés des animaux traités présentant des anomalies externes, ce qui n'était pas le cas des nouveau-nés de morphologie normale. Chez les rates en gestation, une baisse du poids placentaire, une diminution de viabilité fœtale de la progéniture et une augmentation des anomalies comportementales ont été observées.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Sorbitol (E420)

Acide lactique (E270)

Hydroxyde de sodium (E524) (pour le réglage du pH à 3,5)

Eau pour injections

6.2 Incompatibilités

Il n'existe aucun cas connu d'incompatibilité.

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert : 2 ans.

Après dilution :

La stabilité chimique et physique en conditions d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à 25°C ou pendant 48 heures à 2-8°C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient en principe pas dépasser 24 heures à 2-8°C, sauf si la dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

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

Flacon tubulaire de 6 ml en verre ambré de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle ou bromotbutyle et un joint en aluminium et un capuchon en plastique de type « flip-off ». Chaque flacon est emballé avec ou sans suremballage protecteur, pouvant être un film protecteur ou un récipient en plastique.

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

Flacon tubulaire de 6 ml en verre ambré de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle ou bromotbutyle et un joint en aluminium et un capuchon en plastique de type « flip-off ». Chaque flacon est emballé avec ou sans suremballage protecteur, pouvant être un film protecteur ou un récipient en plastique.

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

Flacon tubulaire de 20 ml en verre ambré de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle ou bromotbutyle et un joint en aluminium et un capuchon en plastique de type « flip-off ». Chaque flacon est emballé avec ou sans suremballage protecteur, pouvant être un film protecteur ou un récipient en plastique.

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

Flacon tubulaire de 30 ml en verre ambré de type I, fermé par un bouchon en caoutchouc chlorobutyle ou bromotbutyle et un joint en aluminium et un capuchon en plastique de type « flip-off ». Chaque flacon est emballé avec ou sans suremballage protecteur, pouvant être un film protecteur ou un récipient en plastique.

Irinotecan Kabi 20 mg/ml solution à diluer pour perfusion est disponible dans les présentations suivantes : 40 mg/2 ml, 100 mg/5 ml, 300 mg/ 15 ml et 500 mg/25 ml, en boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Manipulation

Comme tous les agents antinéoplasiques, Irinotécan solution à diluer doit être manipulé avec précaution et dans des conditions d'asepsie, par un personnel formé et dans une zone réservée à cet effet. Éviter tout contact avec la peau et les muqueuses.

Instructions pour la dilution

Irinotécan solution à diluer pour perfusion est destiné à être perfusé par voie intraveineuse, mais uniquement après avoir été dilué dans les diluants recommandés, à savoir une solution de chlorure de sodium pour perfusion à 0,9 % ou une solution de glucose pour perfusion à 5 %. Prélever de façon aseptique la quantité requise d'Irinotécan solution à diluer dans le flacon à l'aide d'une seringue calibrée et l'injecter dans une poche ou un flacon de perfusion de 250 ml. La perfusion doit être parfaitement mélangée par rotation manuelle.

La solution finale est une solution jaune pâle et claire et exempte de particules visibles.

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

Mesures de protection à respecter pour la préparation d'Irinotécan solution pour perfusion

1. Il faut utiliser une enceinte et des gants de protection et mettre des vêtements protecteurs. En l'absence d'enceinte protectrice, il convient de porter un masque et des lunettes de protection.
2. Les récipients ouverts, tels que les flacons d'injection et de perfusion, ainsi que les cannules, seringues, cathéters, tubes utilisés et les restes de cytostatiques, doivent être considérés comme des déchets dangereux et éliminés conformément à la réglementation en vigueur en matière de manipulation des DÉCHETS DANGEREUX.
3. Respecter les instructions suivantes en cas de renversement :
 - porter des vêtements protecteurs
 - ramasser le verre brisé et le mettre dans le récipient destiné aux DÉCHETS DANGEREUX
 - rincer correctement les surfaces contaminées à l'aide de grandes quantités d'eau froide
 - essuyer parfaitement les surfaces mouillées et jeter le matériel utilisé pour ce séchage en tant que DÉCHET DANGEREUX
4. En cas de contact d'Irinotécan avec la peau, rincer la région concernée sous une grande quantité d'eau courante, puis la laver au savon et à l'eau. En cas de contact avec des muqueuses, laver soigneusement la région concernée à l'eau. Pour tout malaise, contacter un médecin.
5. En cas de contact d'Irinotécan avec les yeux, les laver soigneusement à grandes eaux. Contacter un ophtalmologue immédiatement.

Élimination

Tous les objets utilisés pour la préparation ou l'administration ou qui sont entrés en contact avec Irinotécan doivent être éliminés conformément à la réglementation en vigueur en matière de manipulation des composés cytotoxiques.

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

Fresenius Kabi NV
Brandekensweg 9
2627 Schelle

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE331825 (40 mg/2 ml)
BE331834 (100 mg/5 ml)
BE371043 (300 mg/15 ml)
BE371052 (500 mg/25 ml)

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

Date de première autorisation : 21/01/2009
Date de renouvellement : 08/06/2010

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

Date d'approbation : 08/2024