

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

IRINOTECAN KABI 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chlorhydrate d'irinotécan trihydraté 20,00 mg
Equivalent à irinotécan 17,33 mg

Pour 1 ml de solution

2 ml contiennent 40 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (40 mg/2 ml).

5 ml contiennent 100 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (100 mg/5 ml).

15 ml contiennent 300 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (300 mg/15 ml).

25 ml contiennent 500 mg de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté (500 mg/25 ml).

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide.

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

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'irinotécan est indiqué dans le traitement des patients présentant un cancer colorectal avancé :

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

L'irinotécan en association avec le cetuximab est indiqué dans le traitement des patients présentant 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 préalable pour une maladie métastatique ou après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan (voir rubrique 5.1).

L'irinotécan en association avec le 5-fluorouracile, l'acide folinique et le bevacizumab est indiqué dans le traitement de première ligne chez les patients atteints de cancer colorectalmétastatique L'irinotécan en association avec la capécitabine avec ou sans bevacizumab est indiqué en traitement de première ligne chez les patients présentant un cancer colorectal métastatique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Réservé à l'adulte.

La solution d'irinotécan doit être perfusée dans une veine périphérique ou centrale.

Posologie recommandée

En monothérapie (chez les patients prétraités)

La posologie recommandée est de 350 mg/m² administrés en perfusion intraveineuse de 30 à 90 minutes toutes les 3 semaines (voir rubriques 4.4 et 6.6).

En association (chez les patients non prétraités)

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

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

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

Concernant la posologie et le mode d'administration de l'irinotécan administré en association avec le cetuximab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament.

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

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

Concernant 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 posologiques

L'irinotécan doit être administré après récupération convenable de tous les effets indésirables, c'est-à-dire grade 0 ou 1 selon les critères NCI-CTC (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) et après disparition complète d'une diarrhée liée au traitement.

Avant chaque administration du traitement, les doses d'irinotécan et de 5-FU si nécessaire, devront être réduites, en tenant compte des effets indésirables de plus haut grade observés et liés à l'administration précédente. Le traitement doit être retardé d'une ou deux semaines afin de permettre une récupération de tous les effets indésirables liés au traitement.

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

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

Les recommandations de modification de doses du cetuximab, administré en association avec l'irinotécan, doivent être en accord avec le Résumé des Caractéristiques du Produit du cetuximab.

En association avec la capécitabine: chez les patients âgés de 65 ans ou plus, une réduction de la posologie initiale de la capécitabine à 800 mg/m² deux fois par jour est recommandée, en accord avec le Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament. Se référer aussi aux recommandations de modifications de doses lorsque la capécitabine est utilisée en association, dans le Résumé des Caractéristiques du Produit de ce médicament.

Durée du traitement

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

Populations à risque

Patients présentant une insuffisance hépatique

En monothérapie : la bilirubinémie (jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN)), chez les patients ayant un indice de performance ≤ 2 , conditionne la posologie initiale d'irinotécan.

Chez ces patients ayant une hyperbilirubinémie et un taux de prothrombine supérieur à 50%, la clairance de l'irinotécan est diminuée (voir rubrique 5.2) et le risque de toxicité hématopoïétique est donc augmenté.

Une surveillance hebdomadaire de la numération et de la formule sanguine doit alors être réalisée.

- Pour les patients ayant une bilirubinémie $\leq 1,5$ fois la LSN, la dose recommandée de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté est de 350 mg/m².
- Pour les patients ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 fois la LSN, la dose recommandée de chlorhydrate d'irinotécan trihydraté est de 200 mg/m².
- Pour les patients ayant une bilirubinémie > 3 fois la LSN : l'irinotécan est contre indiqué (voir rubriques 4.3 et 4.4).
- Il n'y a pas de donnée disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique traités par l'irinotécan en association.

Patients présentant une insuffisance rénale

Aucune étude spécifique n'ayant été réalisée chez les insuffisants rénaux, l'irinotécan n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Sujets âgés

Aucune étude pharmacocinétique spécifique n'a été réalisée chez le sujet âgé. Toutefois, la dose doit être choisie avec prudence dans cette population en raison de la fréquence plus importante de l'altération des fonctions biologiques. Cette population demande une surveillance plus étroite (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Pour les contre-indications d'utilisation de cetuximab, de bevacizumab ou de la capécitabine, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de ces médicaments.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

- chez les patients présentant un facteur de risque notamment un indice de performance de grade OMS = 2 (ou un indice de KARNOFSKY < 50),
- dans les rares cas, où il est prévisible que le patient n'observera pas les recommandations de prise en charge des effets indésirables (nécessité d'un traitement antidiarrhéique immédiat et suffisamment prolongé et de la prise abondante de liquide dès qu'une diarrhée tardive apparaît). Un suivi strict du patient à l'hôpital est recommandé.

Lorsque l'irinotécan est utilisé en monothérapie, il est habituellement prescrit selon un schéma d'administration toutes les 3 semaines. Cependant, un schéma d'administration hebdomadaire (voir rubrique 5) peut être envisagé chez des patients nécessitant un suivi plus rapproché ou qui ont un risque particulier de neutropénie sévère.

Diarrhée tardive

Les patients doivent être avertis du risque de diarrhée tardive survenant plus de 24 heures après l'administration de l'irinotécan à tout moment de l'intercure.

En monothérapie, le délai médian d'apparition de la première selle liquide est de 5 jours après la perfusion de l'irinotécan. En cas d'apparition de cet effet indésirable, les patients doivent prévenir rapidement leur médecin et débuter immédiatement un traitement adapté.

Le risque de diarrhée est augmenté chez les patients ayant reçu une radiothérapie abdomino-pelvienne, chez les patients ayant une hyperleucocytose initiale, ceux avec un indice de performance de grade OMS ≥ 2 et chez les femmes. Si la diarrhée n'est pas traitée correctement, elle peut menacer le pronostic vital, particulièrement en cas de neutropénie concomitante.

Dès la première selle liquide, le patient doit boire abondamment des boissons riches en électrolytes et doit débuter immédiatement un traitement antidiarrhéique approprié. A cet effet, l'ordonnance de prescription de ce traitement antidiarrhéique sera établie dans le service où l'irinotécan a été administré. A sa sortie de l'hôpital, le patient devra se procurer le médicament prescrit afin de pouvoir traiter la diarrhée dès sa survenue. De plus, le patient doit informer le médecin ou le service ayant administré l'irinotécan de l'apparition de la diarrhée tardive.

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

Une antibiothérapie prophylactique à large spectre peut être associée au traitement antidiarrhéique dans les cas de diarrhée concomitante à une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles < 500/mm³).

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

- diarrhée accompagnée de fièvre,

- diarrhée sévère (demandant une réhydratation parentérale),
- diarrhée persistante après 48 heures de traitement à forte dose de lopéramide.

Le lopéramide ne doit pas être administré à titre prophylactique, même chez des patients ayant présenté une diarrhée tardive lors de cures précédentes.

Chez les patients ayant présenté une diarrhée tardive sévère, une réduction de la posologie est recommandée pour les cycles suivants (voir rubrique 4.2).

Hématologie

Au cours des essais cliniques, la fréquence des neutropénies de Grades 3 et 4, selon les critères NCI CTC, a été significativement plus élevée chez les patients qui avaient eu une radiothérapie pelvienne/abdominale préalable par rapport à ceux qui n'en avaient pas eue. Les patients dont les taux de base de bilirubine totale étaient supérieurs ou égal à 1,0 mg/dL ont également eu une plus grande probabilité de survenue de neutropénies de Grade 3 ou 4 au cours du premier cycle par rapport à ceux dont les taux étaient inférieurs à 1,0 mg/dL.

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

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

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

Insuffisance hépatique

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

Une surveillance hebdomadaire de la numération sanguine doit être réalisée chez les patients ayant une bilirubinémie comprise entre 1,5 et 3 fois la LSN, en raison de la diminution de la clairance de l'irinotécan (voir rubrique 5.2) et de l'augmentation du risque d'hématotoxicité.

L'irinotécan ne doit pas être administré aux patients ayant une bilirubinémie > 3 fois la LSN (voir rubrique 4.3).

Patients présentant une activité réduite de l'UGT1A1

Les patients 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 et de diarrhée sévères après une administration d'irinotécan. Ce risque augmente avec la dose d'irinotécan administrée. Bien que le niveau précis de réduction de la dose initiale n'ait pas été établi, il convient d'envisager une dose initiale réduite d'irinotécan chez les patients métaboliseurs lents de l'UGT1A1, en particulier les patients qui se voient administrer des doses >180 mg / m² ou les patients fragiles. Il convient de tenir compte des directives cliniques applicables pour des recommandations de posologie 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 et de diarrhée sévères, cependant l'utilité clinique du génotypage avant le début du traitement demeure incertaine, car le polymorphisme de l'UGT1A1 n'explique pas toutes les toxicités observées lors du traitement par irinotécan (voir rubrique 5.2).

Nausées et vomissements

Un traitement antiémétique prophylactique est recommandé avant chaque administration d'irinotécan. Des nausées et vomissements ont été fréquemment rapportés.

Les patients chez lesquels des vomissements sont associés à la diarrhée tardive, doivent être hospitalisés le plus rapidement possible.

Syndrome cholinergique aigu

Si un syndrome cholinergique aigu apparaît (défini par une diarrhée précoce et un ensemble de signes et de symptômes tels que hypersudation, crampes abdominales, myosis, et hypersalivation) du sulfate d'atropine (0,25 mg par voie sous-cutanée) doit être administré en dehors de ses contre-indications cliniques (voir rubrique 4.8). Ces symptômes peuvent être observés pendant ou peu de temps après la perfusion d'irinotécan, ils seraient liés à l'activité anticholinestérase du composé parent de l'irinotécan et sont attendus avec une survenue plus fréquente lors de l'administration de doses supérieures d'irinotécan.

Des précautions doivent être prises chez les patients asthmatiques.

Lorsqu'un syndrome cholinergique aigu a été observé lors de la première administration, l'utilisation de sulfate d'atropine à titre prophylactique est recommandée lors des administrations ultérieures d'irinotécan.

Troubles respiratoires

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

Extravasation

Bien que l'irinotécan ne soit pas un vésicant connu, il convient de veiller à éviter toute extravasation et de surveiller le point de perfusion afin de déceler d'éventuels signes d'inflammation. En cas de survenue d'une extravasation, il est recommandé de nettoyer le site et d'appliquer de la glace.

Personnes âgées

En raison de la fréquence plus élevée de l'altération des fonctions biologiques en particulier de la fonction hépatique chez les personnes âgées, le choix de la posologie doit être fait avec précaution dans cette population (voir rubrique 4.2).

Maladie inflammatoire chronique intestinale et/ou occlusion intestinale

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

Fonction rénale

Des augmentations de la créatininémie ou de l'azotémie ont été observées. Il y a eu des cas d'insuffisances rénales aiguës. Ces événements ont généralement été attribués à des complications d'infections ou à une déshydratation due aux nausées, aux vomissements ou à la diarrhée. De rares cas de dysfonctionnement rénal dus à un syndrome de lyse tumorale ont également été rapportés.

Radiothérapie

Les patients ayant préalablement reçu une radiothérapie pelvienne/abdominale ont un risque accru de myélosuppression après administration d'irinotécan. Les médecins devront être prudents lors du traitement des patients ayant préalablement reçu une radiothérapie étendue (par ex >25% de moelle osseuse irradiée et dans les 6 semaines avant initiation du traitement par irinotécan). Des ajustements de posologie peuvent être applicables dans cette population (voir rubrique 4.2).

Troubles cardiaques

Des événements ischémiques myocardiques ont été observés après un traitement par l'irinotécan, principalement chez des patients présentant une maladie cardiaque sous-jacente ou d'autres facteurs de risque de maladie cardiaque, ou chez des patients ayant été soumis à une chimiothérapie cytotoxique antérieure (voir rubrique 4.8).

Par conséquent, il conviendra d'exercer une surveillance étroite chez les patients présentant des facteurs de risque connus et de prendre les mesures nécessaires pour minimiser tous les facteurs de risque modifiables (par ex., tabac, hypertension et hyperlipidémie).

Troubles vasculaires

L'irinotécan a rarement été associé à des événements thromboemboliques (embolie pulmonaire, thrombose veineuse et thromboembolie artérielle) chez les patients présentant des facteurs de risque multiples en plus du néoplasme sous-jacent.

Autres

De rares cas d'insuffisance rénale, d'hypotension ou d'hypovolémie ont été observés chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation associés à une diarrhée et/ou à des vomissements, ou à une infection. Les femmes en âge de procréer et les hommes doivent utiliser une contraception efficace, pendant et respectivement jusqu'à 1 mois et 3 mois après le traitement. L'irinotécan ne doit pas être administré de façon concomitante à de puissants inhibiteurs du cytochrome CYP450 3A4 (comme le kétoconazole) ou inducteurs (comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, l'apalutamide) (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient 45 mg de sorbitol par ml de solution à diluer. Les patients présentant une intolérance héréditaire au fructose (IHF) ne doivent pas recevoir ce médicament, sauf en cas de nécessité uniquement. 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 par dose, il est donc considéré comme essentiellement « sans sodium ».

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

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ Millepertuis : Diminution des concentrations plasmatiques de SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Dans une étude pharmacocinétique avec un faible nombre de patients (n=5) dans laquelle l'irinotécan a été administré à la dose de 350 mg/m² avec 900 mg de millepertuis (*Hypericum perforatum*), une baisse de 42% des concentrations plasmatiques du SN-38,

métabolite actif de l'irinotécan, a été observée. En conséquence, le millepertuis ne doit pas être administré avec l'irinotécan.

+ Vaccins vivants atténués (par ex., vaccin contre la fièvre jaune) : Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. L'administration concomitante de vaccins vivants atténués 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'irinotécan et les agents bloquants neuromusculaires ne peut pas être exclue. Du fait de l'activité anticholinestérase de l'irinotécan, les médicaments avec une activité anticholinestérase peuvent prolonger les effets bloquants neuromusculaires du suxaméthonium et le blocage neuromusculaire d'agents non dépolarisants peut être antagonisé.

Autres associations

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

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.

Cétuximab : L'influence de l'irinotécan 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. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer ainsi que les hommes doivent utiliser une contraception efficace alors qu'ils reçoivent de l'irinotécan, et ce jusqu'à 1 mois et 3 mois respectivement après la fin du traitement.

Grossesse

Il n'y a aucune information concernant l'utilisation de l'irinotécan chez la femme enceinte. Chez l'animal, des effets embryotoxiques et tératogènes ont été observés. Aussi, au vu des résultats des études chez l'animal et du mécanisme d'action de l'irinotécan, l'irinotécan ne doit pas être utilisé pendant la grossesse sauf si le traitement s'avère indispensable (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Allaitement

Chez les rats qui allaitent, l'irinotécan marqué au C14 a été détecté dans le lait. Il n'existe pas de données relatives au passage de l'irinotécan 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 l'irinotécan (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Il n'y a pas de données disponibles sur l'effet de l'irinotécan sur la fertilité chez l'homme. Chez l'animal, les effets indésirables de l'irinotécan sur la fertilité a été documentée (voir rubrique 5.3).

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

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

4.8. Effets indésirables

Essais cliniques

Les données sur les effets indésirables sont principalement issues des essais cliniques dans le cancer colorectal métastatique ; les fréquences sont présentées ci-dessous. Il est attendu

que les effets indésirables dans les autres indications soient similaires à ceux décrits dans le cancer colorectal.

Les effets indésirables dose-limitants les plus fréquents ($\geq 1/10$) sont la diarrhée tardive (survenant plus de 24 heures après l'administration) et les troubles hématologiques dont la neutropénie, l'anémie et la thrombocytopénie.

La neutropénie constitue une toxicité dose limitante. La neutropénie était réversible et non cumulative ; le délai médian d'apparition du nadir était de 8 jours que ce soit en monothérapie ou en association.

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

Les principaux symptômes ont été une diarrhée précoce et d'autres symptômes variés tels que douleur abdominale, sudation, myosis et salivation excessive survenant pendant ou dans les 24 heures suivant l'administration de l'irinotécan. Les symptômes disparaissent à l'administration d'atropine (voir rubrique 4.4).

Monothérapie

Les effets indésirables suivants possiblement ou probablement liés à l'administration d'irinotécan ont été analysés sur une population de 765 patients à la dose recommandée de 350 mg/m² en monothérapie.

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), et très rare ($< 1/10000$).

Effets indésirables rapportés avec l'irinotécan en monothérapie (350 mg/m² toutes les 3 semaines)		
Classes 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
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Syndrome cholinergique
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Très fréquent	Vomissements
	Très fréquent	Nausées
	Très fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie (réversible)
	Très fréquent	Inflammation des muqueuses

Effets indésirables rapportés avec l'irinotécan en monothérapie (350 mg/m ² toutes les 3 semaines)		
Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Terme préférentiel
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Pyrexie
	Très fréquent	Asthénie
Investigations	Fréquent	Augmentation de la créatininémie
	Fréquent	Augmentation des transaminases (ALAT et ASAT)
	Fréquent	Augmentation de la bilirubine sanguine
	Fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines

Description de certains effets indésirables (monothérapie)

Diarrhée sévère

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

Nausées et vomissements

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

Constipation

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

Neutropénie

La neutropénie est observée chez 78,7 % des patients et est sévère (nombre de neutrophiles < 500/mm³) chez 22,6 % des patients. Parmi les cycles évaluable, 18 % se compliquent d'une neutropénie < 1000/mm³ dont 7,6 % d'une neutropénie < 500/mm³.

La récupération totale est en général atteinte le 22ème jour.

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

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

Anémie

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).

Thrombocytopenie

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

Presque tous les patients ont normalisé leur numération plaquettaire le 22ème jour.

Syndrome de type cholinergique

Un syndrome de type cholinergique aigu, transitoire et sévère est observé chez 9 % des patients traités par monothérapie.

Asthénie

L'asthénie sévère est observée chez moins de 10 % des patients traités par monothérapie. Le lien de causalité dû à l'irinotécan n'est pas clairement établi.

Pyrexie

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

Examens biologiques

Une augmentation transitoire légère à modérée des taux sanguins des transaminases, des phosphatases alcalines, ou de la bilirubine est observée respectivement chez 9,2%, 8,1% et 1,8% des patients, en l'absence de progression des métastases hépatiques.

Une augmentation transitoire légère à modérée de la créatininémie est observée chez 7,3% des patients.

En association

Les effets indésirables détaillés dans ce paragraphe concernent l'irinotécan.

Aucune influence du cetuximab sur le profil de tolérance de l'irinotécan, et vice versa n'a été mise en évidence. En association avec le cetuximab, d'autres effets indésirables ont été rapportés et étaient ceux attendus avec le cetuximab (comme dermatite acnéiforme chez 88% des patients). Par conséquent, pour les effets indésirables de l'irinotécan en association avec le cetuximab, se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit.

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan, en plus de ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou observés à une fréquence supérieure comparée à la capécitabine en monothérapie sont :

- Très fréquents, tous grades : thrombose / embolie ;
- Fréquents, tous grades : hypersensibilité, ischémie myocardique/ infarctus ;
- Fréquents, grades 3 et 4 : neutropénie fébrile.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit de la capécitabine pour des informations complètes sur les effets indésirables de ce médicament.

Les effets indésirables de grade 3 et de grade 4 rapportés chez les patients traités par la capécitabine en association avec l'irinotécan et le bévacizumab, en plus de ceux observés avec la capécitabine en monothérapie ou observés à une fréquence supérieure comparée à la capécitabine en monothérapie sont :

- Fréquents, grades 3 et 4 : neutropénie, thrombose / embolie, hypertension, et ischémie cardiaque / infarctus.

Se référer aux Résumés des caractéristiques du Produit de la capécitabine et du bévacizumab pour des informations complètes sur les effets indésirables de ces médicaments.

L'hypertension de Grade 3 était la principale toxicité significative liée à l'ajout du bévacizumab au bolus Irinotécan/5-FU/FA. De plus, il y a eu une légère augmentation des diarrhées et des leucopénies de Grade 3/4 avec l'association par rapport aux patients recevant le bolus irinotécan/5-FU/FA seul.

Se référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du bévacizumab pour les informations relatives aux effets indésirables en association avec ce médicament.

L'irinotécan a été étudié en association avec le 5-FU et FA dans le cancer colorectal métastatique.

Les données de sécurité issues des essais cliniques démontrent une survenue très fréquente d'effets indésirables de Grades 3 ou 4 selon les critères NCI, possiblement ou probablement liés au sein des classes de systèmes d'organes MedDRA suivants : affections hématologiques et du système lymphatique, affections gastro-intestinales, et affections de la peau et du tissu sous-cutané.

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

Effets indésirables rapportés avec l'irinotécan en association (schéma de 180 mg/m² toutes les 2 semaines)		
Classes 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
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent	Syndrome cholinergique
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Diarrhée
	Très fréquent	Vomissements
	Très fréquent	Nausées
	Fréquent	Douleur abdominale
	Fréquent	Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent	Alopécie (réversible)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Inflammation des muqueuses
	Très fréquent	Asthénie
	Fréquent	Pyrexie
Investigations	Très fréquent	Augmentation des transaminases (ALAT et ASAT)
	Très fréquent	Augmentation de la bilirubine sanguine
	Très fréquent	Augmentation des phosphatases alcalines sanguines

Description de certains effets indésirables (en association)

Diarrhée sévère

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

Nausées et vomissements

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

Constipation

Une constipation relative à l'irinotécan et/ou au loperamide est observée chez 3,4% des patients traités.

Neutropénie

Une neutropénie est observée chez 82,5 % des patients et est sévère (nombre de neutrophiles < 500/mm³) dans 9,8 % des cas. Parmi les cycles évaluable, 67,3 % se compliquent d'une neutropénie < 1000/mm³ dont 2,7 % d'une neutropénie < 500/mm³. La récupération totale est en général atteinte dans les 7 à 8 jours.

Une **neutropénie fébrile** est 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), ont été associées à une neutropénie sévère chez environ 2,1 % des patients (0,5 % des cycles), et ont entraîné 1 décès.

Anémie

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

Thrombocytopénie

Une thrombocytopénie (< 100000/mm³) a été observée chez 32,6% des patients et 21,8% des cycles. Aucune thrombocytopénie sévère n'a été observée (< 50000 mm³).

Syndrome cholinergique aigu :

Un syndrome de type cholinergique aigu, transitoire et sévère est observé chez 1,4% des patients traités par association.

Asthénie

L'asthénie sévère est observée chez 6,2 % des patients traités par association. Le lien de causalité dû à l'irinotécan n'est pas clairement établi.

Pyrexie sans infection

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

Examens biologiques

En association, une élévation sérique transitoire (grade 1 et 2) des ALAT, ASAT, phosphatases alcalines ou 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.

Dans de très rares cas, une élévation de l'amylase sérique et/ou de la lipase sérique a été rapportée.

De rares cas d'hypokaliémie et d'hyponatrémie principalement liées à une diarrhée et des vomissements ont été rapportés.

AUTRES EFFETS INDESIRABLES RAPPORTES DANS LES ESSAIS CLINIQUES AVEC L'IRINOTECAN EN SCHEMA HEBDOMADAIRE

Les effets additionnels suivants liés au médicament ont été rapportés dans les essais cliniques avec irinotécan : douleur, sepsis, trouble anorectal, candidose gastro-intestinale, hypomagnésémie, rash, signes cutanés, troubles de la démarche, confusion, céphalée, syncope, rougeur, bradycardie, infection du tractus urinaire, douleur à la poitrine, gamma-glutamyltransférase augmentée, extravasation, syndrome de lyse tumorale, affections cardiovasculaires (angor, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, trouble vasculaire périphérique, trouble vasculaire) et événements thromboemboliques (thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombose veineuse profonde, embolie artérielle périphérique, embolie pulmonaire, thrombophlébite, thrombose et mort soudaine) (voir rubrique 4.4).

SURVEILLANCE APRES COMMERCIALISATION

Les fréquences issues de la surveillance après commercialisation ne sont pas connues (ne peuvent être estimées sur la base des données disponibles).

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Terme préférentiel
Infections et infestations	<ul style="list-style-type: none">• Colite pseudomembraneuse dont un cas documenté au niveau bactériologique (Clostridium difficile)• Sepsis
Affections hématologiques et du système lymphatique	<ul style="list-style-type: none">• Thrombocytopénie avec anticorps anti-plaquettaires
Affections du système immunitaire	<ul style="list-style-type: none">• Hypersensibilité• Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<ul style="list-style-type: none">• Déshydratation (en raison de la diarrhée et des vomissements)• Hypovolémie
Affections du système nerveux	<ul style="list-style-type: none">• Trouble de la parole généralement transitoire en nature, dans certains cas, l'évènement a été attribué au syndrome cholinergique observé pendant ou peu de temps après la perfusion d'irinotécan• Paresthésie• Contractions musculaires involontaires
Affections cardiaques	<ul style="list-style-type: none">• Hypertension (pendant ou après la perfusion)• Collapsus cardio-vasculaire*
Troubles vasculaires	<ul style="list-style-type: none">• Hypotension*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<ul style="list-style-type: none">• Pneumopathie interstitielle diffuse se présentant comme une infiltration pulmonaire, peu fréquente pendant la thérapie avec irinotécan ; des effets précoces tels que des dyspnées ont été rapportés (voir rubrique 4.4).• Dyspnée (voir rubrique 4.4)• Hoquets

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Terme préférentiel
Affections gastro-intestinales	<ul style="list-style-type: none"> • Obstruction intestinale • Iléus : des cas d'iléus sans colite préalable ont aussi été rapportés • Mégacolon • Hémorragie gastro-intestinale • Colite, dans certains cas, la colite est compliquée d'ulcération, de saignement, d'un iléus ou d'une infection • Typhlite • Colite ischémique • Colite ulcéreuse • Enzymes pancréatiques augmentées symptomatique ou asymptomatique • Perforation intestinale
Troubles hépatobiliaires	<ul style="list-style-type: none"> • Stéatohépatite • Stéatose hépatique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction cutanée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	<ul style="list-style-type: none"> • Crampes
Affections du rein et des voies urinaires	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Réaction au site de perfusion
Investigations	<ul style="list-style-type: none"> • Amylase augmentée • Augmentation de la lipase • Hypokaliémie • Hyponatrémie principalement liée à la diarrhée et aux vomissements • Transaminases augmentées (i.e. ASAT et ALAT) en l'absence de métastases hépatiques progressives très rarement rapportées

*De rares cas d'insuffisance rénale, d'hypotension ou de collapsus cardio-vasculaire ont été observés chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation associés à une diarrhée et/ou des vomissements, ou un sepsis.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Des cas de surdosages pouvant être fatals à des doses supérieures approximativement à deux fois la dose thérapeutique recommandée, ont été rapportés.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les neutropénies sévères et les diarrhées sévères.

Prise en charge

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage par Irinotécan.

Par conséquent, en cas de surdosage, il est recommandé de prévenir la déshydratation causée par la diarrhée et de traiter les complications infectieuses.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Cytotoxique inhibiteur de la topoisomérase I, code ATC : L01XX19 (L: anticancéreux et immunosuppresseur)

Mécanisme d'action

Données précliniques

L'irinotécan est un dérivé hémisynthétique de l'irinotécan thécine. Il s'agit d'un agent antinéoplasique qui agit comme inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I. L'irinotécan est métabolisé par la carboxylestérase dans la plupart des tissus en un métabolite actif, le SN-38 qui s'est révélé plus actif que l'irinotécan sur la topoisomérase I purifiée et plus cytotoxique sur plusieurs lignées de cellules tumorales murines ou humaines. L'inhibition de l'ADN topoisomérase I par l'irinotécan ou le SN-38 induit des lésions simple-brin de l'ADN qui bloquent la fourche de réplication de l'ADN et sont responsables de l'activité cytotoxique. Celle-ci est fonction du temps du contact avec les cellules 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 effets cytotoxiques sur des lignées cellulaires résistantes à la doxorubicine et à la vinblastine.

Par ailleurs, l'irinotécan possède un large spectre d'activité antitumorale expérimentale *in vivo* sur les tumeurs murines (adénocarcinome du canal pancréatique PO3, adénocarcinome mammaire MA 16/C, adénocarcinomes coliques C38 et C51) et sur des xénogreffes humaines (adénocarcinome colique Co-4, adénocarcinome mammaire Mx-1, adénocarcinomes gastriques ST-15 et SC-16). L'irinotécan est également actif sur des tumeurs murines exprimant la P-glycoprotéine MDR (leucémies P388 résistants à la vincristine ou à la doxorubicine).

Le principal effet pharmacologique de l'irinotécan non lié à son activité antitumorale est l'inhibition de l'acétylcholinestérase.

Données cliniques

Traitement associé en première ligne du cancer colorectal métastatique

En association avec l'acide folinique et le 5-fluorouracile :

Un essai de phase III a été réalisé chez 385 patients non prétraités pour un cancer colorectal métastatique recevant soit un schéma d'administration toutes les 2 semaines, (voir rubrique 4.2), soit un schéma d'administration hebdomadaire. Dans le schéma toutes les 2 semaines, au jour 1, l'administration de l'irinotécan à la dose de 180 mg/m² une fois toutes les 2 semaines est suivie d'une perfusion d'acide folinique (200 mg/m² en perfusion de 2 heures) et de 5-fluorouracile (400 mg/m² en bolus suivi par 600 mg/m² en perfusion de 22 heures).

Au jour 2, l'acide folinique et le 5-fluorouracile sont administrés aux mêmes doses et selon le même schéma. Dans le schéma hebdomadaire, l'administration de l'irinotécan à la dose de 80 mg/m² est suivie d'une perfusion d'acide folinique (500 mg/m² en perfusion de 2 heures), puis de 5-fluorouracile (2300 mg/m² en perfusion de 24 heures) pendant 6 semaines.

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

	Résultats globaux (n=198)		Schéma hebdomadaire (n=50)		Schéma toutes les 2 semaines (n=148)	
	irinotécan + 5FU/AF	5FU/AF	irinotécan + 5FU/AF	5FU/AF	irinotécan + 5FU/AF	5FU/AF
Taux de réponse (%)	40,8*	23,1*	51,2*	28,6*	37,5*	21,6*
p	p<0,001		p=0,045		p=0,005	
Temps médian jusqu'à progression (mois)	6,7	4,4	7,2	6,5	6,5	3,7
p	p<0,001		NS		p=0,001	
Durée médiane des réponses (mois)	9,3	8,8	8,9	6,7	9,3	9,5
p	NS		p=0,043		NS	
Durée médiane des réponses et des stabilisations (mois)	8,6	6,2	8,3	6,7	8,5	5,6
p	p<0,001		NS		p=0,003	
Temps médian jusqu'à échec du traitement (mois)	5,3	3,8	5,4	5,0	5,1	3,0
p	p=0,0014		NS		p<0,001	
Survie globale médiane (mois)	16,8	14,0	19,2	14,1	15,6	13,0
p	p=0,028		NS		p=0,041	

5FU: 5-fluorouracile

AF: acide folinique

NS: non significatif

*: sur patients évaluables

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

L'incidence des neutropénies sévères (nombre de neutrophiles < 500/mm³) est de 5,8% chez les patients traités par l'irinotécan en association avec 5FU/AF et 2,4% chez les patients traités par 5FU/AF seul.

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

La qualité de vie a été évaluée dans cet essai de phase III à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30. La détérioration définitive survient constamment plus tardivement dans les groupes irinotécan. L'évolution du score global de Qualité de vie est légèrement meilleure dans le groupe irinotécan en association bien que non significative, montrant que l'irinotécan est efficace en association tout en conservant la qualité de vie.

En association avec le bévacizumab :

Une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée, a évalué le bévacizumab en association à une chimiothérapie l'irinotécan/5FU/AF en traitement de première ligne du cancer colorectal métastatique (étude AVF2107g). L'addition du bévacizumab à l'association l'irinotécan /5FU/AF a conduit à une augmentation statistiquement significative de la survie globale. Le bénéfice clinique, évalué par la survie globale, a été constaté dans toutes les sous populations de patients déterminées en fonction de l'âge, du sexe, de l'indice de performance, de la localisation de la tumeur primitive, du nombre d'organes atteints et de la durée de la maladie métastatique. Se référer également au résumé des caractéristiques du produit du bévacizumab. Les résultats d'efficacité de l'étude AVF2107g sont présentés dans le tableau suivant :

	AVF2107g	
	Groupe 1 IFL + placebo	Groupe 2 IFL + Avastin ^a
Nombre de patients	411	402
Survie globale		
Temps médian (mois)	15,6	20,3
Intervalle de confiance à 95% (IC 95%)	14,29 – 16,99	18,46 – 24,18
Risque relatif ^b		0,660
p		0,00004
Survie sans progression		
Temps médian (mois)	6,2	10,6
Risque relatif		0,54
p		< 0,0001
Taux de réponse global		
Taux (%)	34,8	44,8
IC 95%	30,2 - 39,6	39,9 – 49,8
p		0,0036
Durée de réponse		
Temps médian (mois)	7,1	10,4
25 ^e –75 ^e percentile (mois)	4,7 – 11,8	6,7 – 15,0

^a 5 mg/kg toutes les 2 semaines.

^b Par rapport au groupe témoin.

En association avec le cétuximab

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

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

Variable/ statistique	Population totale		Patients avec gène KRAS de type sauvage	
	Cétuximab plus FOLFIRI (N=599)	FOLFIRI (N=599)	Cétuximab plus FOLFIRI (N=172)	FOLFIRI (N=176)
ORR				
% (IC 95%)	46.9 (42.9, 51.0)	38.7 (34.8, 42.8)	59.3 (51.6, 66.7)	43.2 (35.8, 50.9)
Valeur de p	0.0038		0.0025	
PFS				
Hazard Ratio (IC 95%)	0.85 (0.726, 0.998)		0.68 (0.501, 0.934)	
Valeur de p	0.0479		0.0167	

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

En association avec la capécitabine

Les données d'une étude clinique de phase III (CAIRO) randomisée et contrôlée supportent l'utilisation de la capécitabine à la dose initiale de 1000 mg/m² pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. Huit-cent-vingt (820) patients ont été randomisés pour recevoir soit un traitement séquentiel (n=410), soit une association de traitement (n=410). Le traitement séquentiel se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1250 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours), de deuxième ligne par l'irinotécan (350 mg/m² au jour 1) et de troisième ligne par l'association de la capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) à l'oxaliplatine (130 mg/m² au jour 1).

Le traitement en association se composait d'un traitement de première ligne par la capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) associé à l'irinotécan (250 mg/m² au jour 1) (XELIRI) et de seconde ligne par la capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant 14 jours) plus oxaliplatine (130 mg/m² au jour 1). Tous les cycles de traitement étaient administrés à intervalles de trois semaines.

En traitement de première ligne, la survie médiane sans progression dans la population en intention de traiter était de 5,8 mois (IC 95% 5,1 - 6,2 mois) pour la capécitabine en monothérapie et de 7,8 mois (IC 95% 7,0 - 8,3 mois ; p=0,0002) pour XELIRI.

Les données issues d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase II (AIO KRK 0604) multicentrique, randomisée et contrôlée supporte l'utilisation de la capécitabine à la posologie initiale de 800 mg/m² pendant deux semaines toutes les trois semaines en association à l'irinotécan et au bevacizumab dans le traitement de première ligne de patients atteints de cancer colorectal métastatique. 115 patients ont été randomisés pour recevoir la capécitabine associée à l'irinotécan (XELIRI) et au bevacizumab: capécitabine (800 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines suivies d'une période sans traitement de sept jours), irinotécan (200 mg/m² en perfusion de 30 minutes le jour 1 toutes les trois semaines) et bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes le jour 1 toutes les trois semaines). Un total de 118 patients a été randomisé pour recevoir un traitement par capécitabine associée à l'oxaliplatine et au bevacizumab: capécitabine (1000 mg/m² deux fois par jour pendant deux semaines suivies d'une période sans traitement de sept jours), oxaliplatine (130 mg/m² en perfusion de deux heures au jour 1 toutes les trois semaines) et bevacizumab (7,5 mg/kg en perfusion de 30 à 90 minutes le jour 1 toutes les trois semaines). La survie sans progression à 6 mois dans la population en intention de traiter était de 80% (XELIRI plus bevacizumab) *versus* 74% (XELOX plus bevacizumab). Le taux de réponse globale (réponses complète et partielle) était de 45% (XELOX plus bevacizumab) *versus* 47% (XELIRI plus bevacizumab).

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

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

	Phase III					
	irinotécan versus soins palliatifs			irinotécan versus 5FU		
	irinotécan n=183	Soins palliatifs n= 90	p	irinotécan n=127	5FU n=129	p
Survie sans progression à 6 mois (%)	NA	NA	--	33,5*	26,7	p=0,03
Survie à 1 an (%)	36,2*	13,8	p=0,0001	44,8*	32,4	p=0,0351
Survie médiane (mois)	9,2*	6,5	p=0,0001	10,8*	8,5	p=0,0351

NA: Non Applicable

*: différence statistiquement significative

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

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

En association avec le cétuximab après échec d'une chimiothérapie à base d'irinotécan

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

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

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

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

Etude	N	ORR n (%)	IC 95%	DCR n (%)	IC 95%	PFS (mois)		OS (mois)	
						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
IMCL CP02-9923	138	21 (15,2)	9,7; 22,3	84 (60,9)	52,2; 69,1	2,9	2,6; 4,1	8,4	7,2; 10,3
Cétuximab									
EMR 62 202-007	111	12 (10,8)	5,7; 18,1	36 (32,4)	23,9; 42,0	1,5	1,4; 2,0	6,9	5,6; 9,1

DCR = *disease control rate*, taux de contrôle de la maladie (patients avec réponse complète, réponse partielle ou stabilisation de la maladie pendant au moins 6 semaines), IC = intervalle de confiance, ORR = *objective response rate*, taux de réponses

objectives (patients avec réponse complète ou réponse partielle), OS = *overall survival*, durée de survie globale, PFS = *progression-free survival time*, durée de survie sans progression

L'efficacité de l'association du cetuximab et de l'irinotécan était supérieure à celle du cetuximab en monothérapie en termes de taux de réponses objectives (ORR), de taux de contrôle de la maladie (DCR) et de survie sans progression (PFS). Dans l'essai clinique randomisé, aucun effet sur la durée de survie globale n'a été démontré (*Hazard ratio* 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 (V_{ss}) était de 157 l/m².

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

Biotransformation

L'équilibre de masse et les études de métabolisme avec le médicament marqué au carbone 14 ont montré que plus de 50 % de la dose d'irinotécan administrée par voie intraveineuse est excrétée sous forme inchangée, dont 33 % principalement dans les fèces via la bile et 22 % dans les urines.

Deux voies métabolisent, chacune, au moins 12 % de la dose :

- l'hydrolyse par carboxylestérase avec formation du métabolite actif, le SN-38, qui est principalement éliminé par glucuronidation, puis par excrétion biliaire et rénale (moins de 0,5 % de la dose d'irinotécan).
Le SN-38 glucuronidé est par la suite probablement hydrolysé dans l'intestin.
- L'oxydation dépendante du cytochrome P450 3A, aboutissant à l'ouverture extérieure du noyau pipéridine avec la formation d'APC (le dérivé de l'acide aminopentanoïque) et de NPC (le dérivé de l'amine primaire) (voir rubrique 4.5).

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

Élimination

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 toxicités majeures rencontrées avec l'irinotécan (par ex., leuconéutropénie et 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 polynucléaires neutrophiles au nadir) ou l'intensité de la diarrhée et les valeurs des aires sous la courbe (ASC) de l'irinotécan et de son métabolite SN-38 en monothérapie.

Patients présentant une activité réduite de l'UGT1A1 :

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

Les patients qui sont des métaboliseurs lents de l'UGT1A1 (par exemple homozygotes pour les variants UGT1A1*28 ou *6) présentent un risque accru d'effets indésirables sévères 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 sévères, le génotypage de l'UGT1A1 peut être utilisé. L'homozygotie UGT1A1*28 se retrouve avec une fréquence de 8 à 20% dans la population européenne, africaine, proche-orientale et latine. 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 dans le test d'aberration chromosomique *in vitro* dans les cellules CHO ainsi que dans le test du micronoyau *in vivo* chez la souris.

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

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

études de toxicité à dose unique ou répétée avec l'irinotécan ont été réalisées chez la souris, le rat et le chien. Les principaux effets toxiques ont été relevés dans les systèmes hématopoïétiques et lymphatiques.

Chez le chien, une diarrhée tardive associée à une atrophie et une nécrose localisée de la muqueuse intestinale a été rapportée.

Une alopecie a également été observée chez le chien.

La sévérité de ces effets était dose-dépendante et réversible.

Reproduction

L'irinotécan a montré des effets tératogènes chez le rat et le lapin à des doses inférieures à la dose thérapeutique administrée chez l'homme. Chez le rat, les petits, nés d'animaux traités, ayant des anomalies externes ont montré une diminution de la fertilité. Cela n'a pas été relevé chez les petits morphologiquement normaux. Chez les rates pleines, une diminution du poids du placenta ainsi qu'une diminution de la viabilité foetale et une augmentation des anomalies de comportement de la progéniture ont été notés.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Sorbitol, acide lactique, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

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

6.3. Durée de conservation

2 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Avant ouverture :

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C. A conserver à l'abri de la lumière.

Après ouverture :

Après reconstitution dans du chlorure de sodium 0,9% ou du glucose 5%, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 24 heures à température ambiante et 48 heures au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion doit être utilisée immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

2 ml dans un flacon de 6 ml (verre brun), avec un bouchon de type flip-off avec suremballage protecteur. Boîte de 1 flacon.

5 ml dans un flacon de 6 ml (verre brun), avec un bouchon de type flip-off avec suremballage protecteur. Boîte de 1 flacon.

15 ml dans un flacon de 20 ml (verre brun), avec un bouchon de type flip-off avec suremballage protecteur. Boîte de 1 flacon.

25 ml dans un flacon de 30 ml (verre brun), avec un bouchon de type flip-off avec suremballage protecteur. Boîte de 1 flacon.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution à perfuser, il convient d'éliminer immédiatement et soigneusement le produit à l'eau et au savon. En cas de contact d'une muqueuse avec la solution à diluer ou la solution à perfuser, celle-ci doit être lavée immédiatement à grande eau.

Préparation de la solution à perfuser

Comme tous les autres médicaments utilisés par voie injectable, la solution d'IRINOTECAN KABI POUR PERFUSION DOIT ÊTRE PRÉPARÉE DE FAÇON ASEPTIQUE (voir rubrique 6.3).

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

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

Élimination des déchets

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

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

FRESENIUS KABI FRANCE

5, PLACE DU MARIVEL
92310 SEVRES
FRANCE

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

- 34009 575 149 0 7 : 2 ml dans un flacon de 6 ml (verre brun) avec suremballage protecteur ; boîte de 1
- 34009 575 150 9 6 : 5 ml dans un flacon de 6 ml (verre brun) avec suremballage protecteur ; boîte de 1
- 34009 576 797 6 7 : 15 ml dans un flacon de 20 ml (verre brun) avec suremballage protecteur ; boîte de 1
- 34009 576 798 2 8 : 25 ml dans un flacon de 30 ml (verre brun) avec suremballage protecteur ; boîte de 1

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

23/04/2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

25/04/2022

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.