[Pr]IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION

20 mg/mL of Irinotecan Hydrochloride (as the trihydrate)

PART I: HEALTH PROFESSIONAL INFORMATION

SUMMARY PRODUCT INFORMATION

Route of administration	Dosage form/Strength	Clinically Relevant Nonmedicinal Ingredients
Intravenous	Solution / 20 mg/mL	Sorbitol, *For a complete listing see Dosage Forms, Composition and Packaging section.*

INDICATIONS AND CLINICAL USE

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION (irinotecan hydrochloride) is indicated as a component of first-line therapy for patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum.

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION is also indicated as a single agent for the treatment of patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum whose disease has recurred or progressed following 5-fluorouracil-based therapy.

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION should be administered only under the supervision of a physician who is experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents. Appropriate management of complications is possible only when adequate diagnostic and treatment facilities are readily available.

Geriatrics: Evidence from clinical and pharmacokinetic studies suggests that patients 65 years of age or older should be closely monitored because of a greater risk of late diarrhea in this population. Specific dosing recommendations may apply to this population depending upon the regimen used (see WARNINGS AND PRECAUTIONS – General, Geriatrics, DOSAGE AND ADMINISTRATION, CLINICAL TRIALS).

Pediatrics: The safety and effectiveness of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION in the pediatric population have not been established (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

CONTRAINDICATIONS

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION is contraindicated in patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation or component of the container.

For a complete listing, see the Dosage Forms, Composition and Packaging section of the product monograph.

Co-administration of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION with azole antifungals (ketoconazole, fluconazole, itraconazole), known CYP3A4 inhibitors, is contraindicated because this can lead to an increase in the relative exposure to the active metabolite SN-38 and can therefore possibly lead to increased toxicity.

In patients receiving concomitant irinotecan and ketoconazole, exposure to SN-38 was increased by approximately 110%. Patients should discontinue ketoconazole at least 1 week prior to starting irinotecan therapy. See WARNINGS AND PRECAUTIONS regarding potential drug-drug interactions with other CYP3A4 inhibitors and inducers.

Patients with hereditary fructose intolerance should not be given IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION, as this product contains sorbitol.

WARNINGS AND PRECAUTIONS

Serious Warnings and Precautions

- IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION should be administered only under the supervision of a physician who is experienced in the use of cancer chemotherapeutic agents.
- Severe early and late forms of diarrhea leading to dehydration and electrolyte imbalance (See WARNINGS AND PRECAUTIONS, ADVERSE DRUG REACTIONS).
- Typhlitis, ulcerative and ischemic colitis, ileus and intestinal perforation (See WARNINGS AND PRECAUTIONS, POST-MARKET ADVERSE DRUG REACTIONS)
- Severe myelosuppression with grade 3-4 neutropenia (See WARNINGS AND PRECAUTIONS, ADVERSE DRUG REACTIONS)

General

Patients at Particular Risk:

Physicians should exercise particular caution in monitoring the effects of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION in patients with poor performance status. Patients with performance status of 3 or 4 should not receive IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION. In patients receiving either irinotecan/5-FU/LV or 5-FU/LV in clinical trials comparing these agents, higher rates of hospitalisation, neutropenic fever, thromboembolism, first-cycle treatment discontinuation, and early deaths were observed in patients with a baseline performance status of 2, than in patients with a baseline performance status of 0 or 1. Close monitoring is recommended in patients who have previously received pelvic/abdominal irradiation and in the elderly as these patients may be less tolerant of the toxic effects of the drug. The use of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION has not been established in patients with significant hepatic dysfunction (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Hepatic). There are known and suspected drug-drug interactions (see CONTRAINDICATIONS, Drug interactions below, and DRUG INTERACTIONS).

Drug interactions:

CYP3A4 Inhibitors

- Co-administration of irinotecan with azole antifungals (ketoconazole, fluconazole, itraconazole) is contraindicated (see CONTRAINDICATIONS).
- Co-administration of irinotecan with other CYP3A4 inhibitors (eg., cimetidine, fluoroquinolone antibiotics [ciprofloxacin and norfloxacin in patients with compromised renal function], macrolide antibiotics (azithromycin, clarithromycin, erythromycin), atazanavir sulfate, grapefruit juice, and CYP3A4-inhibitory calcium channel blockers (verapamil, diltiazem, and nifedipine) could lead to an increase in the relative exposure to the active metabolite SN-38 and therefore possibly increased toxicity (see DRUG INTERACTIONS, DOSAGE AND ADMINISTRATION).

The appropriate starting dose of irinotecan when co-administered with CYP3A4 inhibitors has not been determined.

CYP3A4 Inducers

- The co-administration of irinotecan with CYP3A4 inducers (eg. St. John's Wort, phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, glucocorticoids, rifampin) leads to a reduction in the plasma concentration of the active metabolite SN-38, which could potentially lead to a reduction of efficacy (see DRUG INTERACTIONS).

The appropriate starting dose of irinotecan when co-administered with CYP3A4 inducers has not been determined.

Irradiation Therapy:

The concurrent administration of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION with irradiation is not recommended.

Extravasation:

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION is administered by intravenous infusion. Care should be taken to avoid extravasation. The infusion site should be monitored for signs of inflammation or other adverse effects. If extravasation occurs, flushing the site with sterile water and/or applying ice to the area are recommended.

Carcinogenesis and Mutagenesis

Carcinogenicity studies have not been conducted. Rats administered 2 mg/kg or 25 mg/kg irinotecan IV once weekly for 13 weeks and allowed to recover for 91 weeks had a significant linear trend with dose for the incidence of combined uterine horn endometrial stromal polyps and endometrial stromal sarcomas. Irinotecan and SN-38 were not mutagenic in bacterial *in vitro* assays (Ames assay). Irinotecan was clastogenic both *in vitro* (chromosome aberrations in Chinese hamster ovary cells) and *in vivo* (micronucleus test in mice) (see TOXICOLOGY). Therefore, irinotecan may be able to induce chromosomal damage in human spermatozoa. For this reason, males undergoing IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION treatment should discuss effective contraceptive methods with their doctors.

Cardiovascular

All thromboembolic events (includes angina pectoris, arterial thrombosis, cerebral infarct, cerebrovascular accident, deep thrombophlebitis, embolus lower extremity, heart arrest, myocardial infarct, myocardial ischemia, peripheral vascular disorder, pulmonary embolus, sudden death, thrombophlebitis, thrombosis and vascular disorder) when considered together, have been commonly observed in patients receiving irinotecan. The specific cause of these events has not been determined. See also **Clinical Trial Adverse Drug Reactions.**

Myocardial ischemic events have been uncommonly observed in patients receiving irinotecan. In some cases, a causal association with administration of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION could not be excluded. See **Post-Market Adverse Drug Reactions.**

Endocrine and Metabolism

Hyperglycemia has been reported in patients receiving irinotecan. This has usually been observed in patients with a history of diabetes or evidence of glucose intolerance prior to administration of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION (See also **Drug-Drug Interactions – Dexamethasone**).

Gastrointestinal

Diarrhea:

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION can induce both an early (occurring during or shortly after infusion of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION) and a late (generally occurring more than 24 hours after IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION administration) form of diarrhea that appear to be mediated by different mechanisms.

Early onset diarrhea is cholinergic in nature. It is usually transient and only infrequently is severe. It may be accompanied by symptoms of rhinitis, increased salivation, miosis, lacrimation, diaphoresis, flushing, and intestinal hyperperistalsis that can cause abdominal cramping. Early diarrhea may be alleviated by the use of atropine. Prophylactic or therapeutic administration of 0.25 to 1.0 mg of intravenous or subcutaneous atropine should be considered (unless contraindicated) (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Late onset diarrhea can be prolonged, may lead to dehydration, electrolyte imbalance, or infection, and can be life-threatening. The mechanism of action of late onset diarrhea is unknown. All grade late onset diarrhea occurred in 80% of patients and **late diarrhea should be treated promptly with loperamide.** Patients with diarrhea should be carefully monitored, and given fluid and electrolyte replacement if they become dehydrated. Patients should be given antibiotic support (see **DRUG INTERACTIONS**) if they develop ileus, fever, or severe neutropenia. After the first treatment, subsequent chemotherapy should be delayed until patients return to pre-treatment bowel function for at least 24 hours without need for antidiarrhea medication. Patients experiencing clinically significant (grade ≥ 2) late diarrhea, should have subsequent doses of irinotecan decreased (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Management of late onset diarrhea: At the initiation of chemotherapy, patients should be given a sufficient supply of loperamide and instructed on its appropriate use. The prompt use of oral loperamide for controlling and treating the diarrhea is recommended and is higher than the usual dosage recommendation. Pre-treatment with loperamide before the onset of late diarrhea is not recommended. Instead, at the first episode of late-onset diarrhea (ie. poorly formed stools or more frequent bowel movement), patients are to take 4 mg loperamide, followed by 2 mg loperamide every two hours until they are free of diarrhea for at least 12 hours. During the night, the dose of loperamide may be 4 mg administered every 4 hours. Loperamide is not recommended to be used for more than 48 consecutive hours at these doses, because of the risk of paralytic ileus.

Inflammatory Bowel Disease and/or Bowel Obstruction:

Cases of colitis complicated by ulceration, bleeding, ileus, and infection have been observed. Cases of ileus without preceding colitis have also been reported. Patients experiencing ileus should receive prompt antibiotic support (see DRUG INTERACTIONS) and must not be treated with irinotecan until resolution of the bowel obstruction.

Nausea and Vomiting:

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION is emetogenic (see ADVERSE REACTIONS). Pre-medication with anti-emetic agents is recommended for patients receiving IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION. In clinical studies with the weekly dosage schedule, this pre-medication has mostly consisted of 10 mg dexamethasone given in conjunction with another type of anti-emetic agent. Anti-emetic agents should be given on the day of treatment, starting at least 30 minutes before administration of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION. Physicians should also consider providing patients with an anti-emetic regimen for subsequent use as needed.

Hematologic

Irinotecan commonly causes neutropenia, leukopenia, and anemia, any of which may be severe and therefore should not be used in patients with severe bone marrow failure. Therapy with irinotecan should be temporarily omitted if neutropenic fever occurs or if the absolute neutrophil count drops below 1.5 x 10^9/L. After the patient recovers to an absolute neutrophil count >1.5 x 10^9/L, subsequent doses of irinotecan should be reduced depending upon the level of neutropenia observed (see DOSAGE AND ADMINISTRATION). Severe neutropenia resulting in deaths due to sepsis have been reported in patients treated with irinotecan. Neutropenic complications should be managed promptly with antibiotic support (see DRUG INTERACTIONS). Routine administration of colony stimulating factor is not necessary; however, physicians should consider the use of colony-stimulating factors in patients experiencing clinically significant neutropenia (≥ grade 2).

In one study an increased risk of neutropenia was observed in patients homozygous for the UGT1A1*28 allele, who received single-agent IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION at a dose of 350 mg/m^2. Individuals with certain genetic polymorphisms in the UGT1A1 gene (eg. UGT1A1 *28/*28 genotype) have reduced UGT1A1 activity, which in turn increases the concentration of SN-38, the active metabolite of irinotecan (See ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY – Pharmacokinetics).

Patients with the UGT1A1*28 allele, treated with combination regimens that deliver doses of irinotecan in the range of 100-180 mg/m^2, in combination with 5-FU/LV, the risk of grade 4 neutropenia was lower than in studies where irinotecan was administered at doses of 300-350 mg/m^2 as a single agent (See ADVERSE REACTIONS – Hematology).

As in the case with all patients, dose modification should be considered based on individual patient tolerance to treatment (See DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Hepatic/Biliary/Pancreatic

Increases in serum levels of liver enzymes and bilirubin have been reported in clinical trials and in the post-market period (see ADVERSE DRUG REACTIONS).

The use of irinotecan in patients with significant hepatic dysfunction has not been established. irinotecan was not administered to patients with serum bilirubin > 35 μmol/L, or transaminase > 3 times the upper limit of normal if no liver metastases, or transaminase > 5 times the upper limit of normal with liver metastases (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

In clinical trials of weekly dosage schedule, patients with modestly elevated baseline serum total bilirubin levels (17-35 μmol/L) had a significantly greater likelihood of experiencing first-cycle grade 3 or 4 hematologic toxicities including neutropenia than those with bilirubin levels that were less than 17 μmol/L. Patients with deficient glucuronidation of bilirubin, such as those with Gilbert's syndrome, may also be at greater risk of myelosuppression when receiving therapy with irinotecan. An association between baseline bilirubin elevations and an increased risk of late diarrhea has not been observed in studies of the weekly dosage schedule (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Immune

Hypersensitivity reactions including severe anaphylactic or anaphylactoid reactions have been reported (see ADVERSE REACTIONS).

Administration of live or live attenuated vaccines in patients immunocompromised by chemotherapeutic agents including irinotecan, may result in serious or fatal infections. Vaccination with a live vaccine should be avoided in patients receiving irinotecan. Killed or inactivated vaccines may be administered; however, the response to such vaccines may be diminished.

Neurologic

Speech disorders

There have been post-market reports of speech disorders (e.g. dysarthria, stuttering, change in voice, garbled or slurred speech, difficulty speaking) in patients treated with irinotecan. In some cases, the speech disorder occurred in the context of other symptoms such as numbness or tingling of the tongue or mouth or symptoms attributed to cholinergic syndrome, hypersensitivity/allergy, cerebrovascular events, or intracranial neoplasia. In some cases, however, the speech disorder occurred in the absence of other symptoms and recurred with subsequent infusions of irinotecan. In most of these cases, the speech disorders occurred during or shortly after infusion of irinotecan and resolved spontaneously within minutes to hours following discontinuation of the irinotecan infusion. The cause of speech disorders in patients treated with irinotecan has not been determined.

Driving and operating machinery

Patients should be warned about the potential for fatigue, dizziness or visual disturbances which may occur following the administration of irinotecan, and advised not to drive or operate machinery if these symptoms occur.

Renal

Increases in serum creatinine or blood urea nitrogen have been observed. Rare cases of renal impairment and acute renal failure have been identified. These events have generally been attributed to complications of infection or to dehydration related to nausea, vomiting and/or diarrhea, which are common and sometimes severe adverse events following irinotecan treatment. Rare instances of renal dysfunction due to tumour lysis syndrome have also been reported.

The influence of renal insufficiency on the pharmacokinetics of irinotecan has not been evaluated.

Respiratory

Interstitial pulmonary disease presenting as pulmonary infiltrates is uncommon during irinotecan therapy (see ADVERSE REACTIONS). Interstitial pulmonary disease can be fatal. Risk factors possibly associated with the development of interstitial pulmonary disease include pre-existing lung disease, use of pneumotoxic drugs, radiation therapy, and colony stimulating factors. Patients with risk factors should be closely monitored for respiratory symptoms before and during irinotecan therapy.

Special Populations

Pregnant Women:

Irinotecan has been shown to be embryotoxic in rats and rabbits at a dose of 6 mg/kg/day. It is teratogenic in rats at doses greater than 1.2 mg/kg/day, and in rabbits at 6 mg/kg/day. Treatment-related changes in the fetuses included external and visceral abnormalities, skeletal variations and abnormalities. Irinotecan may cause fetal harm when administered to a pregnant woman. If the drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while receiving this drug, the patient should be informed of the potential hazard to the fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant while receiving IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION.

Nursing Women:

In rats, radioactivity appeared in the milk within 5 minutes of intravenous administration of radiolabeled irinotecan and was concentrated up to 65-fold at 4 hours after administration relative to plasma concentrations (see DETAILED PHARMACOLOGY – Pharmacokinetics). It is not known whether irinotecan is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants, it is recommended that nursing be discontinued when receiving therapy with IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION.

Pediatrics:

The safety and effectiveness of irinotecan in the pediatric population have not been established.

Geriatrics:

Patients greater than 65 years of age should be closely monitored because of a greater risk of late diarrhea in this population (see CLINICAL TRIALS and ADVERSE REACTIONS). The starting dose of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION in patients 70 years and older for the once-every-3-week-dosage schedule should be 300 mg/m^2 (see DOSAGE AND ADMINISTRATION).

Monitoring and Laboratory Tests

Careful monitoring of white blood cell count with differential, hemoglobin and platelet count is recommended before each dose of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION. Liver function should be monitored before initiation of treatment and monthly, or as clinically indicated (See ADVERSE DRUG REACTIONS).

ADVERSE REACTIONS

Adverse Drug Reaction Overview

Gastrointestinal

Nausea, vomiting and diarrhea are common adverse events following treatment with IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION and can be severe. When observed, nausea and vomiting usually occur during or shortly after infusion of irinotecan. In the clinical studies testing the every 3-week-dosage schedule, the median time to the onset of late diarrhea was 5 days after irinotecan infusion. In the clinical studies evaluating the weekly dosage schedule, the median time to onset of late diarrhea was 11 days following administration of irinotecan. All grade late diarrhea occurred in approximately 80% in this patient population. For patients on the 125 mg/m^2 weekly dose, the median duration of any grade late diarrhea was 3 days. The median duration was 7 days for those patients reporting grades 3 or 4 late diarrhea on this same weekly dose.

Results from a retrospective analysis have shown that the frequency of grade 3 and 4 late diarrhea by age was significantly greater in patients ≥ 65 years than in patients < 65 years of age. However, results from a prospective study treating patients with metastatic colorectal cancer refractory to one 5-FU-based chemotherapeutic regimen, on a 125 mg/m^2 weekly dosage schedule (4 weeks on, 2 weeks off) did not demonstrate any statistically significant difference in the rate of treatment-emergent grade 3-4 late diarrhea in patients > 65 years of age versus patients < 65 years of age. It should be noted however, that a statistically significant increase in the incidence of treatment-emergent early diarrhea in patients ≥ 65 years of age versus patients < 65 years of age was found. Furthermore, a 10% reduction in median relative weekly dose intensity was required in patients ≥ 65 years versus patients < 65 years in order to achieve tolerability. In the early Japanese trials, there is some information that patients with considerable ascites or pleural effusions were at increased risk for neutropenia or diarrhea.

Hematology

Typical adverse hematologic events of irinotecan included neutropenia, leukopenia (including lymphocytopenia), and anemia. Serious thrombocytopenia is uncommon. When evaluated in the trials of weekly administration, the frequency of grade 3 or 4 neutropenia was significantly increased in patients who had prior pelvic or abdominal irradiation. In the clinical studies evaluating the weekly dosage schedule, neutropenic fever (concurrent NCI grade 4 neutropenia and fever of grade 2 or greater) occurred in 3.0% of the patients. Only 5.6% of patients received G-CSF for the treatment of neutropenia. NCI grade 3 or 4 anemia was noted in 6.9% of the patients. Blood transfusions were given to 9.9% of the patients. There were no significant differences in the frequency of grade 3 and 4 neutropenia by age or gender (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, DOSAGE AND ADMINISTRATION, Single-agent and Combination Dosage Schedules). In the early Japanese trials, there is some information that patients with considerable ascites or pleural effusions were at increased risk for neutropenia or diarrhea.

Individuals with certain polymorphs of UGT1A1, such as UGT1A1*28, may have reduced activity of this enzyme. Approximately 10% of the North American population is homozygous for the UGT1A1*28 allele (also referred to as UGT1A1 7/7 genotype).

In a single arm study of 66 patients with solid tumors or lymphomas who received irinotecan as a single-agent at a dose of 350 mg/m^2 on a once every 3 weeks schedule, 3 out of 6 patients with UGT1A1 *28/*28 genotype had grade 4 neutropenia versus 3 out of 24 patients with the UGT1A1 *1/*28 genotype, and 0 out of 29 patients with the UGT1A1 *1/*1 genotype (See WARNINGS AND PRECAUTIONS).

In a study which compared irinotecan (100-125 mg/m^2) in combination with bolus 5-FU/LV (IFL regimen), oxaliplatin (85 mg/m^2) in combination with infusional 5-FU/LV (FOLFOX4 regimen) and a combination of oxaliplatin (85 mg/m^2) plus irinotecan (200 mg/m^2) (IROX regimen), the incidence of grade 4 neutropenia is shown in the table below.

Rates of Grade 4 Neutropenia for UGT1A1*28 Genotype by Treatment

UGT1A1 Genotype	IFL[a] n=109	FOLFOX4[b] n=285	IROX[c] n=103
6/6	6.8% (3/44)	19.4% (26/134)	9.6% (5/52)
6/7	11.1% (6/54)	22.2% (28/126)	15.0% (6/40)
7/7	18.2% (2/11)	36.0% (9/25)	54.5% (6/11)

[a] IFL: irinotecan 100-125 mg/m^2 followed by leucovorin 20 mg/m^2 and 5-FU 400 mg/m^2 given as a bolus on days 1, 8, 15, and 22 followed by a 2-week rest in repeated 6-week cycles.
[b] FOLFOX4: oxaliplatin 85 mg/m^2 on day 1, leucovorin 200 mg/m^2 on days 1 and 2, and 5-FU 400 mg/m^2 given as a bolus followed by 600 mg/m^2 given as a 22 hr continuous infusion on days 1 and 2 administered in repeated 2-week cycles.
[c] oxaliplatin 85 mg/m^2 followed by irinotecan 200 mg/m^2 administered on day 1 of repeated 3-week cycles.

In a study to investigate the role of UGT1A1*28 polymorphism in the development of toxicity in patients treated with irinotecan and infusional 5-FU/LV at doses of 180 mg/m^2, 1 out of 22 patients with the UGT1A1 *28/*28 genotype had grade 4 neutropenia, versus 6 out of 114 patients with the UGT1A1 *1/*28 and 2 out of 114 for patients with the UGT1A1 *1/*1 genotype.

Whole Body

Asthenia, fever, and abdominal pain are generally the most common events of this type.

Cholinergic Symptoms

Patients may have cholinergic symptoms of rhinitis, increased salivation, miosis, lacrimation, diaphoresis, flushing, and intestinal hyperperistalsis that can cause abdominal cramping and early diarrhea. If these symptoms occur, they manifest during or shortly after drug infusion. They are thought to be related to the anticholinesterase activity of the irinotecan parent compound and are more likely to occur at higher irinotecan dose levels. The timing of the symptoms is most consistent with the occurrence of peak irinotecan serum levels during parental administration.

Hepatic

In the clinical studies evaluating the weekly dosage schedule, NCI grade 3 or 4 liver enzyme abnormalities were observed in less than 10% of patients. These events typically occur in patients with known hepatic metastases.

Dermatologic

Alopecia has been reported during treatment with irinotecan. Rashes have also been reported but did not result in discontinuation of treatment.

Respiratory

Severe pulmonary events are infrequent. Early effects such as dyspnea have been reported (see WARNINGS AND PRECAUTIONS). In the clinical studies evaluating the weekly dosage schedule, over half the patients with dyspnea had lung metastases. The extent to which malignant pulmonary involvement or other pre-existing lung disease may have contributed to dyspnea in these patients is unknown.

Potentially life threatening interstitial disease presenting with dyspnea, fever and pulmonary infiltrates (reticulonodular pattern on chest x-ray) is uncommon during irinotecan therapy. Usually seen in Japanese studies the contribution of irinotecan to these events was difficult to assess because these patients also had lung tumours and some had pre-existing non-malignant pulmonary disease.

Neurologic

Insomnia and dizziness can occur, but are not usually considered to be directly related to the administration of irinotecan. Dizziness may sometimes represent symptomatic evidence of orthostatic hypotension in patients with dehydration (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Cardiovascular

Vasodilation (flushing) may occur during administration of irinotecan. Bradycardia may also occur, but has not required intervention. These effects have been attributed to the cholinergic syndrome sometimes observed during or shortly after infusion of irinotecan. All thromboembolic events, when considered together, have commonly been observed in patients receiving irinotecan (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Cardiovascular). The specific cause of these events has not been determined.

Hypersensitivity

Hypersensitivity reactions including severe anaphylactic or anaphylactoid reactions have been observed (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Clinical Trial Adverse Drug Reactions

Combination-Agent (Irinotecan/5-FU/LV) Therapy:

A total of 955 patients with metastatic colorectal cancer received regimens of irinotecan in combination with 5-FU/LV, 5-FU/LV alone, or irinotecan alone. In the two phase 3 studies, 370 patients received irinotecan in combination with 5-FU/LV, 362 patients received 5-FU/LV alone, and 223 patients received irinotecan alone (see Table 5 in DOSAGE AND ADMINISTRATION for recommended combination regimens).

In Study 1, 49 (7.3%) patients died within 30 days of last study treatment: 21 (9.3%) received irinotecan in combination with 5-FU/LV, 15 (6.8%) received 5-FU/LV alone, and 13 (5.8%) received irinotecan alone. Deaths potentially related to treatment occurred in 2 (0.9%) patients who received irinotecan in combination with 5-FU/LV (2 neutropenic fever/sepsis), 3 (1.4%) patients who received 5-FU/LV alone (1 neutropenic fever/sepsis, 1 CNS bleeding during thrombocytopenia, 1 unknown) and 2 (0.9%) patients who received irinotecan alone (2 neutropenic fever). Deaths from any cause within 60 days of first study treatment were reported for 15 (6.7%) patients who received irinotecan in combination with 5FU/LV, 16 (7.3%) patients who received 5FU/LV alone and 15 (6.7%) patients who received irinotecan alone. Discontinuations due to adverse events were reported for 17 (7.6%) patients who received irinotecan in combination with 5-FU/LV, 14 (6.4%) patients who received 5-FU/LV alone, and 26 (11.7%) patients who received irinotecan alone.

In Study 1, data on hospitalization included hospitalization required as a consequence of chemotherapy-induced adverse events and hospitalizations that may have resulted from complications due to cancer or intercurrent illnesses. One hundred and thirteen (50.2%) patients of 225 who received irinotecan in combination with 5FU/LV were hospitalized. Sixty-eight (30.2%) patients were hospitalized once, 28 (12.4%) patients were hospitalized twice and 17 (7.6%) patients were hospitalized more than two times. Ninety-nine (44.4%) patients of 223 treated irinotecan alone were hospitalized. Seventy-one (31.8%) patients were hospitalized once, 21 (9.4%) were hospitalized twice and 7 (3.1%) were hospitalized more than two times. Eighty-six (39.3%) patients of 219 treated with 5 FU/LV were hospitalized. Sixty (27.4%) patients were hospitalized once, 20 (9.1%) patients were hospitalized twice and 6 (2.7%) were hospitalized more than two times.

In Study 2, 10 (3.5%) patients died within 30 days of last study treatment: 6 (4.1%) received irinotecan in combination with 5-FU/LV and 4 (2.8%) received 5-FU/LV alone. There was one potentially treatment related death, which occurred in a patient who received irinotecan in combination with 5-FU/LV (0.7%, neutropenic sepsis). Deaths from any cause within 60 days of first study treatment were reported for 3 (2.1%) patients who received irinotecan in combination with 5FU/LV and 2 (1.4%) patients who received 5FU/LV alone. Discontinuations due to adverse events were reported for 9 (6.2%) patients who received irinotecan in combination with 5-FU/LV and 1 (0.7%) patients who received 5-FU/LV alone.

In Study 2, data on hospitalization included hospitalization required as a consequence of chemotherapy-induced adverse events. Fifty (34.5%) patients of 145 who received irinotecan in combination with 5FU/LV were hospitalized. Thirty-five (24.1%) patients were hospitalized once, 8 (5.5%) patients were hospitalized twice and 7 (4.8%) patients were hospitalized more than two times. Twenty-nine (20.3%) patients of 143 treated with 5FU/LV were hospitalized. Twenty-one (14.7%) patients were hospitalized once, 6 (4.2%) patients were hospitalized twice and 2 (1.4%) patients were hospitalized more than two times.

The most clinically significant adverse events (all grades 1-4) for patients receiving irinotecan -based therapy were diarrhea, nausea, vomiting, neutropenia, and alopecia. The most clinically significant adverse events for patients receiving 5-FU/LV therapy were diarrhea, neutropenia, neutropenic fever, and mucositis. In Study 1, grade 4 neutropenia, neutropenic fever (defined as grade 2 fever and grade 4 neutropenia), and mucositis were observed less often with weekly irinotecan /5-FU/LV than with monthly administration of 5-FU/LV.

Table 1 and 2 list the clinically relevant adverse events reported in Studies 1 and 2, respectively.

Table 1. Study 1: Percent (%) of Patients Experiencing Clinically Relevant Adverse Events in Combination Therapies[a]

Adverse Event	Study 1					
	Irinotecan + Bolus 5-FU/LV weekly x 4 q 6 weeks N=225		Bolus 5-FU/LV daily x 5 q 4 weeks N=219		Irinotecan weekly x 4 q 6 weeks N=223	
	Grade 1-4	Grade 3&4	Grade 1-4	Grade 3&4	Grade 1-4	Grade 3&4
TOTAL Adverse Events	100	53.3	100	45.7	99.6	45.7
GASTROINTESTINAL						
Diarrhea						
late	84.9	22.7	69.4	13.2	83.0	31.0
grade 3	--	15.1	--	5.9	--	18.4
grade 4	--	7.6	--	7.3	--	12.6
early	45.8	4.9	31.5	1.4	43.0	6.7
Nausea	79.1	15.6	67.6	8.2	81.6	16.1
Abdominal pain	63.1	14.6	50.2	11.5	67.7	13.0
Vomiting	60.4	9.7	46.1	4.1	62.8	12.1
Anorexia	34.2	5.8	42.0	3.7	43.9	7.2
Constipation	41.3	3.1	31.5	1.8	32.3	0.4
Mucositis	32.4	2.2	76.3	16.9	29.6	2.2
HEMATOLOGIC						
Neutropenia	96.9	53.8	98.6	66.7	96.4	31.4
grade 3	--	29.8	--	23.7	--	19.3
grade 4	--	24.0	--	42.5	--	12.1
Leukopenia	96.9	37.8	98.6	23.3	96.4	21.5
Anemia	96.9	8.4	98.6	5.5	96.9	4.5
Neutropenic fever	--	7.1	--	14.6	--	5.8
Thrombocytopenia	96.0	2.6	98.6	2.7	96.0	1.7
Neutropenic infection	--	1.8	--	0	--	2.2
BODY AS A WHOLE						
Asthenia	70.2	19.5	64.4	11.9	69.1	13.9
Pain	30.7	3.1	26.9	3.6	22.9	2.2
Fever	42.2	1.7	32.4	3.6	43.5	0.4
Infection	22.2	0	16.0	1.4	13.9	0.4
METABOLIC & NUTRITIONAL						
↑ Bilirubin	87.6	7.1	92.2	8.2	83.9	7.2
DERMATOLOGIC						
Exfoliative dermatitis	0.9	0	3.2	0.5	0	0
Rash	19.1	0	26.5	0.9	14.3	0.4
Alopecia[b]	43.1	--	26.5	--	46.1	--
RESPIRATORY						
Dyspnea	27.6	6.3	16.0	0.5	22.0	2.2
Cough	26.7	1.3	18.3	0	20.2	0.4
Pneumonia	6.2	2.7	1.4	1.0	3.6	1.3
NEUROLOGIC						
Dizziness	23.1	1.3	16.4	0	21.1	1.8
Somnolence	12.4	1.8	4.6	1.8	9.4	1.3
Confusion	7.1	1.8	4.1	0	2.7	0
CARDIOVASCULAR						
Vasodilatation	9.3	0.9	5.0	0	9.0	0
Hypotension	5.8	1.3	2.3	0.5	5.8	1.7
Thromboembolic Events[c]	9.3	-	11.4	-	5.4	-

[a] Severity of adverse events based on NCI CTC (version 1.0)
[b] Complete hair loss = Grade 2
[c] Includes angina pectoris, arterial thrombosis, cerebral infarct, cerebrovascular accident, deep thrombophlebitis, embolus lower extremity, heart arrest, myocardial infarct, myocardial ischemia, peripheral vascular disorder, pulmonary embolus, sudden death, thrombophlebitis, thrombosis, vascular disorder
Note: Combination toxicities (gastrointestinal and cardiovascular syndromes) may occur simultaneously and both contribute to the toxicity profile

Table 2. Study 2: Percent (%) of Patients Experiencing Clinically Relevant Adverse Events in Combination Therapies[a]

Adverse Event	Study 2			
	Irinotecan +5-FU/LV infusional D 1&2 q 2 weeks N=145		5-FU/LV infusional d1&2 q 2 weeks N=143	
	Grade 1-4	Grade 3&4	Grade 1-4	Grade 3&4
GASTROINTESTINAL				
Diarrhea				
late	72.4	14.4	44.8	6.3
grade 3	--	10.3	--	4.2
grade 4	--	4.1	--	2.1
Cholinergic syndrome[b]	28.3	1.4	0.7	0
Nausea	66.9	2.1	55.2	3.5
Abdominal pain	17.2	2.1	16.8	0.7
Vomiting	44.8	3.5	32.2	2.8
Anorexia	35.2	2.1	18.9	0.7
Constipation	30.3	0.7	25.2	1.4
Mucositis	40	4.1	28.7	2.8
HEMATOLOGIC				
Neutropenia	82.5	46.2	47.9	13.4
grade 3	--	36.4	--	12.7
grade 4	--	9.8	--	0.7
Leukopenia	81.3	17.4	42	3.5
Anemia	97.2	2.1	90.9	2.1
Neutropenic fever	--	3.4	--	0.7
Thrombocytopenia	32.6	0	32.2	0
Neutropenic infection	--	2.1	--	0
BODY AS A WHOLE				
Asthenia	57.9	9	48.3	4.2
Pain	64.1	9.7	61.5	8.4
Fever	22.1	0.7	25.9	0.7
Infection	35.9	7.6	33.6	3.5
METABOLIC & NUTRITIONAL				
↑ Bilirubin	19.1	3.5	35.9	10.6
DERMATOLOGIC				
Hand & foot syndrome	10.3	0.7	12.6	0.7
Cutaneous signs	17.2	0.7	20.3	0
Alopecia[c]	56.6	--	16.8	--
RESPIRATORY				
Dyspnea	9.7	1.4	4.9	0
CARDIOVASCULAR				
Hypotension	3.4	1.4	0.7	0
Thromboembolic Events[d]	11.7	-	5.6	-

[a] Severity of adverse events based on NCI CTC (version 1.0)
[b] Includes rhinitis, increased salivation, miosis, lacrimation, diaphoresis, flushing, abdominal cramping or diarrhea (occurring during or shortly after infusion of irinotecan)
[c] Complete hair loss = Grade 2
[d] Includes angina pectoris, arterial thrombosis, cerebral infarct, cerebrovascular accident, deep thrombophlebitis, embolus lower extremity, heart arrest, myocardial infarct, myocardial ischemia, peripheral vascular disorder, pulmonary embolus, sudden death, thrombophlebitis, thrombosis, vascular disorder
Note: Combination toxicities (gastrointestinal and cardiovascular syndromes) may occur simultaneously and both contribute to the toxicity profile

Single - Agent Therapy:

Weekly Dosage Schedule

In three clinical studies evaluating the weekly dosage schedule, 304 patients with metastatic carcinoma of the colon or rectum that had recurred or progressed following 5-FU-based therapy were treated with irinotecan.

Seventeen of the patients died within 30 days of the administration of irinotecan. In five cases (1.6%, 5/304), the deaths were potentially drug-related. These five patients experienced a constellation of medical events that included known effects of irinotecan. One of these patients died of neutropenic sepsis without fever. Neutropenic fever, defined as NCI grade 4 neutropenia and grade 2 or greater fever, occurred in nine (3.0%) other patients. These patients recovered with supportive care. Thirteen (4.3%) patients discontinued irinotecan treatment because of medical events.

One hundred and nineteen (39.1%) of the 304 patients were hospitalized a total of 156 times because of adverse events; 81 (26.6%) patients were hospitalized for events judged to be related to administration of irinotecan. The primary reasons for drug-related hospitalization were diarrhea, with or without nausea and/or vomiting (18.4%); neutropenia/leukopenia, with or without diarrhea and/or fever (8.2%); and nausea and/or vomiting (4.9%).

Adjustments in the dose of irinotecan were made during the cycle of treatment and for subsequent cycles based on individual patient tolerance. The first dose of at least one cycle of irinotecan was reduced for 67% of patients who began the studies at the 125 mg/m^2 starting dose. Within-cycle dose reductions were required for 32% of the cycles initiated at the 125 mg/m^2 dose level. The most common reasons for dose reduction were late diarrhea, neutropenia, and leukopenia.

The adverse events in the following table are based on the experience of the 304 patients enrolled in the three studies.

Table 3. Adverse Events Occurring in >10% of 304 Patients with Previously Treated Metastatic Carcinoma of the Colon or Rectum[a]

Body System & Event	% of Patients Reporting	
	NCI Grades 1-4	NCI Grades 3 & 4
GASTROINTESTINAL		
Diarrhea (late)*	87.8	30.6
7-9 stools/day (grade 3)	--	(16.4)
≥10 stools/day/ (grade 4)	--	(14.1)
Nausea	86.2	16.8
Vomiting	66.8	12.5
Anorexia	54.9	5.9
Diarrhea (early)†	50.7	7.9
Constipation	29.9	2.0
Flatulence	12.2	0
Stomatitis	11.8	0.7
Dyspepsia	10.5	0
HEMATOLOGIC		
Leukopenia	63.2	28.0
Anemia	60.5	6.9
Neutropenia	53.9	26.3
0.5 to < 1.0 x 10^9/L (grade 3)	--	(14.8)
< 0.5 x 10^9/L (grade 4)	--	(11.5)
WHOLE BODY		
Asthenia	75.7	12.2
Abdominal Cramping/Pain	56.9	16.4
Fever	45.4	0.7
Pain	23.7	2.3
Headache	16.8	0.7
Back Pain	14.5	1.6
Chills	13.8	0.3
Minor Infection‡	14.5	0
Edema	10.2	1.3
Abdominal Enlargement	10.2	0.3
METABOLIC & NUTRITIONAL		
↓ Body Weight	30.3	0.7
Dehydration	14.8	4.3
↑ Alkaline Phosphatase	13.2	3.9
↑ SGOT	10.5	1.3
DERMATOLOGIC		
Alopecia	60.5	NA§
Sweating	16.4	0
Rash	12.8	0.7
RESPIRATORY		
Dyspnea	22.0	3.6
↑ Coughing	17.4	0.3
Rhinitis	15.5	0
NEUROLOGIC		
Insomnia	19.4	0
Dizziness	14.8	
CARDIOVASCULAR		
Vasodilation (Flushing)	11.2	0

[a] Severity of adverse events based on NCI CTC (version 1.0)
* Occurring > 24 hours after administration of Irinotecan
† Occurring <24 hours after administration of Irinotecan
‡ Primarily upper respiratory infections
§ Not applicable; complete hair loss = NCI grade 2

Once-Every-3-Week Dosage Schedule

A total of 535 patients with metastatic colorectal cancer whose disease had progressed following prior 5-FU therapy participated in the two phase 3 studies: 316 received irinotecan, 129 received 5-FU, and 90 received best supportive care.

Eleven (3.5%) patients treated with irinotecan died within 30 days of treatment. In three cases (1%, 3/316), the deaths were potentially related to irinotecan treatment and were attributed to neutropenic infection, grade 4 diarrhea and asthenia, respectively. One (0.8%, 1/129) patient treated with 5-FU died within 30 days of treatment; this death was attributed to grade 4 diarrhea.

Fifty-five percent (295/535) of patients were hospitalized at least once due to serious adverse events: 60% (188/316) of patients received irinotecan, 63% (57/90) received best supportive care, and 39% (50/129) received 5-FU- based therapy. Eight percent (25/316) of patients treated with irinotecan and 7% (9/129) treated with 5-FU-based therapy discontinued treatment due to adverse events.

The following table lists the grade 3 and 4 adverse events reported in the 535 patients enrolled in the two studies (V301 and V302) evaluating the once-every-3-week dosage schedule.

Table 4. Percent of Patients experiencing Grade 3 & 4 Adverse Events in Comparative Studies of Once-Every-3-Week Irinotecan for Injection Therapy[a]

Adverse Event	Study V301		Study V302	
	Irinotecan n=189	BSC* n=90	Irinotecan n=127	5-FU† n=129
TOTAL Grade 3/4 Adverse Events	79.4	66.7	69.3	54.3
GASTROINTESTINAL				
Diarrhea	21.7	5.6	22.0	10.9
Vomiting	13.8	7.8	14.2	4.7
Nausea	13.8	3.3	11.0	3.9
Abdominal Pain	13.8	15.6	8.7	7.8
Constipation	9.5	7.8	7.9	6.2
Anorexia	5.3	6.7	5.5	3.9
Mucositis	1.6	1.1	2.4	5.4
HEMATOLOGIC				
Leukopenia/Neutropenia	22.2	0	14.2	2.3
Anemia	7.4	6.7	6.3	3.1
Hemorrhage	5.3	3.3	0.8	3.1
Thrombocytopenia	1.1	0	3.9	1.6
Infection				
without grade 3/4 neutropenia	8.5	3.3	0.8	3.9
with grade 3/4 neutropenia	1.1	0	1.6	0
Fever				
without grade 3/4 neutropenia	2.1	1.1	1.6	0
with grade 3/4 neutropenia	2.1	0	3.9	1.6
BODY AS A WHOLE				
Pain	18.5	22.2	16.5	13.2
Asthenia	14.8	18.9	13.4	11.6
CHOLINERGIC SYNDROME	12.2	0	1.6	0
METABOLIC & NUTRITIONAL				
Hepatic‡	8.5	6.7	8.7	6.2
DERMATOLOGIC				
Hand & Foot syndrome	1.6	0	0.8	4.7
Cutaneous signs§				3.1
RESPIRATORY¶	10.1	7.8	4.7	7
NEUROLOGIC**	12.2	13.3	8.7	3.9
CARDIOVASCULAR††	8.5	3.3	3.9	1.6
OTHER‡‡	31.7	27.8	11.8	14

[a] Severity of adverse events based on NCI CTC (version 1.0)
* BSC = best supportive care
† One of the following 5-FU regimens were used: (1) Leucovorin, 200 mg/m^2 iv over 2 hr; followed by 5-FU, 400 mg/m^2 iv bolus; followed by 5-FU, 600 mg/m^2 continuous iv infusion over 22 hr on days 1 and 2 every 2 wk. (2) 5-FU, 250 to 300 mg/m^2/day protracted continuous iv infusion until toxicity. (3) 5-FU, 2 to 3 g/m^2/day iv over 24 hr every wk for 6 wks with or without leucovorin, 20 to 500 mg/m^2/day every wk iv for 6 wk with 2-wk rest between cycles.
‡ Hepatic includes events such as ascites and jaundice.
§ Cutaneous signs include events such as rash.
¶ Respiratory includes events such as dyspnea and cough.
** Neurologic includes events such as somnolence.
†† Cardiovascular includes events such as dysrhythmias, ischemia, and mechanical cardiac dysfunction.
‡‡ Other includes events such as accidental injury, hepatomegaly, syncope, vertigo, and weight loss.

Post-Market Adverse Drug Reactions

The following events have been identified during postmarketing use of Irinotecan in clinical practice.

Infrequent cases of colitis, including typhlitis, ulcerative and ischemic colitis, have been observed. This can be complicated by ileus or what was described as toxic megacolon, ulceration, bleeding, obstruction, and infection. Rare cases of intestinal perforation have been reported. Cases of ileus without preceding colitis have also been observed. Patients experiencing ileus should receive prompt antibiotic support (see WARNINGS AND PRECAUTIONS). Hiccups have also been reported.

Rare cases of hyponatremia mostly related to diarrhea and vomiting have been reported.

Increases in serum levels of transaminases (i.e., AST and ALT), GGT and bilirubin in the absence of progressive liver metastasis have been observed; rare cases of symptomatic pancreatitis or asymptomatic elevated pancreatic enzymes have been observed.

Infrequent cases of renal insufficiency, hypotension or circulatory failure have been observed in patients who experienced episodes of dehydration associated with diarrhea and/or vomiting, or sepsis (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Early effects such as muscular contraction or cramps and paresthesia have been reported.

Severe pulmonary events are infrequent. Interstitial pulmonary disease presenting as pulmonary infiltrates is uncommon during irinotecan therapy. Early effects such as dyspnea have been reported (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Myocardial ischemic events, with some cases resulting in fatality, have been observed in patients treated with Irinotecan, the majority of whom had underlying cardiac disease, other known risk factors for cardiac disease and/or were treated with other concomitant cytotoxic chemotherapy (See WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Speech disorders have been reported in patients treated with irinotecan. See WARNINGS AND PRECAUTIONS, **Neurologic**.

DRUG INTERACTIONS

Overview

Irinotecan is metabolized by carboxyl esterase to an active metabolite, SN-38, and oxidized by CYP3A4 to two relatively inactive metabolites (APC and NPC). SN-38 is glucuronidated to an inactive conjugate (see ACTION AND CLINCIAL PHARMACOLOGY Pharmacokinetics). Pharmacokinetic drug-drug and drug-herbal interactions have been shown (table below). These have most often been attributed to inhibition or induction of CYP3A4, though multiple mechanisms have been suggested to contribute to the interactions (induction/inhibition of carboxyl esterase, UDP-glucuronyl transferase 1A1, and drug transporters).

In vitro drug interaction studies reveal that the metabolism of irinotecan to its active metabolite SN-38 by carboxylesterase enzymes is not inhibited by 5-fluorouracil (5-FU). Data from a phase 1 clinical study involving irinotecan, 5-FU, and leucovorin (LV) in 26 patients with solid tumours indicate that the disposition of irinotecan and its active metabolite SN-38 are not substantially altered when the drugs are co-administered. *In vivo* or *in vitro* drug interaction studies to evaluate the influence of irinotecan on the disposition of 5-FU and LV have not been conducted.

Co-administration with CYP3A4 inhibitors (eg. cimetidine, macrolide antibiotics [azithromycin, clarithromycin, erythromycin], azole antifungals [fluconazole, ketoconazole, itraconazole], grapefruit juice, CYP3A4-inhibitory calcium channel blockers such as verapamil, diltiazem, and nifedipine) can potentially lead to significantly increased formation of SN-38 and potential toxicity. This interaction has been documented in cancer patients with the co-administration of irinotecan and ketoconazole, a potent enzyme inhibitor, where the relative exposure to the CYP3A4-mediated metabolite APC was reduced by 87%, whereas the relative exposure to the active metabolite SN-38 increased by 100%.

Exposure to fluoroquinolones such as ciprofloxacin or norfloxacin may be increased in patients with compromised renal function due to dehydration or colorectal cancer complications. In these circumstances co-administration of irinotecan and CYP3A4-inhibitory fluoroquinolone antibiotics could potentially lead to increased SN-38 exposure and relevant toxicity.

Similarly, co-administration of irinotecan with CYP3A4 inducers (eg. carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, glucocorticoids, St. John's Wort) leads to reduction in plasma levels of the active metabolite SN-38, which may have a deleterious impact on treatment outcome. This interaction has been documented in cancer patients with the co-administration of irinotecan with St. John's Wort and with the co-administration of irinotecan with phenytoin.

The prescribing information of concomitant medications should also be consulted to identify potential interactions.

Drug-Drug Interactions:

Pharmacokinetic Interactions

	Ref[a]	Effect	Clinical Comment
CYP3A4 inhibitors			
Azole antifungals			
Ketoconazole	CT	SN-38 ~110% increased, APC ~ 90% decreased	See CONTRAINDICATIONS
Fluconazole, itraconazole	T		
Cimetidine	T		
Fluoroquinolone antibiotics			
Ciprofloxacin, norfloxacin	T		
Macrolide antibiotics			See WARNINGS AND PRECAUTIONS
Azithromycin, clarithromycin, erythromycin	T		
Calcium channel blockers			
Diltiazem, verapamil, nifedipine	T		
Grapefruit juice	T		
Atazanavir sulfate	T	See Atazanavir Product Monograph and below	
CY3A4 inducers			**Potential for decreased efficacy**
Anticonvulsants			
Carbamazepine, phenobarbital, phenytoin	CT,C	Irinotecan decreased ~ 60% SN-38 decreased ~ 75%	See WARNINGS AND PRECAUTIONS and Drug – Herb Interactions below.
St John's Wort	C	SN-38 decreased ~ 40%	
Glucocorticoids			
Dexamethasone	T		
Rifampin	T		

[a] Level of Evidence; C = Case Study, CT = Clinical Trial, T= Theoretical

Appropriate starting dose for patients taking drugs shown or anticipated to alter the kinetics of irinotecan has not been formally defined. Co-administration of azole antifungals and irinotecan is contraindicated and patients should discontinue ketoconazole at least 1 week prior to starting irinotecan therapy (see CONTRAINDICATIONS). Patients should not drink grapefruit juice during treatment. Consideration should be given to starting or substituting to non-enzyme-inducing anticonvulsants at least one week prior to initiation of irinotecan therapy in patients requiring anticonvulsant treatment. Coadministration of atazanavir sulfate, a CYP3A4 and UGT1A1 inhibitor has the potential to increase systemic exposure to SN-38, the active metabolite of irinotecan. Physicians should take this into consideration when co-administering these drugs (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Pharmacodynamic Interactions

Antineoplastic agents: Adverse events due to IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION, such as myelosuppression and diarrhea, would be expected to be enhanced by combination with other anti-neoplastic agents having similar adverse effects.

Laxatives: It would be expected that laxative use during IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION therapy may worsen the incidence or severity of diarrhea.

Diuretics: The use of diuretics should be carefully monitored because of the potential risk of dehydration secondary to vomiting and/or diarrhea induced by IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION. The physician may wish to withhold diuretics during IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION dosing, and certainly during periods of active vomiting or diarrhea.

Dexamethasone: Lymphocytopenia has been reported in patients receiving IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION. It is possible that the administration of dexamethasone as an anti-emetic prophylaxis may have enhanced the likelihood of this effect. However, in these reports, serious opportunistic infections were not observed and no complications were specifically attributed to lymphocytopenia.

Hyperglycemia has been reported in patients receiving irinotecan. This has usually been observed in patients with a history of diabetes mellitus or evidence of glucose intolerance prior to administration of irinotecan. It is probable that dexamethasone, given as anti-emetic prophylaxis, contributed to hyperglycemia in some patients.

Prochlorperazine: The incidence of akathisia in clinical trials of the weekly dosage schedule was greater (8.5%, 4 of 47 patients) when prochlorperazine was administered on the same day as irinotecan than when these drugs were given on separate days (1.3%, 1 of 80 patients). However, the 8.5% incidence of akathisia is within the range reported for use of prochlorperazine when given as premedication for other chemotherapies.

Neuromuscular blocking agents: Interaction between irinotecan and neuromuscular blocking agents cannot be ruled out, since irinotecan has anticholinesterase activity. Drugs with anticholinesterase activity may prolong the neuromuscular blocking effects of suxamethonium and the neuromuscular blockade of non-depolarizing drugs may be antagonized.

Bevacizumab: Results from a dedicated drug-drug interaction trial demonstrated no significant effect of bevacizumab on the AUC$_{0-last}$ of irinotecan and its active metabolite SN-38. Results from a phase III clinical trial reported a small increase in diarrhea and leukopenia adverse events in the patients treated with IFL + AVASTIN when compared to patients treated with IFL alone.

Patients who develop severe diarrhea, leukopenia or neutropenia with AVASTIN and irinotecan combination therapy should have irinotecan dose modifications as specified.

Drug-Herb Interactions:

St. John's Wort: Exposure to the active metabolite SN-38 is reduced by approximately 40% in patients taking concomitant St. John's Wort and irinotecan. St. John's Wort should be discontinued at least 1 week prior to the first cycle of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION (see WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Laboratory-Test Interactions:

There are no known interactions between irinotecan and laboratory tests.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Recommendations common to combination and single agent IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION schedules

- Dosing of patients is not recommended with (see WARNINGS AND PRECAUTIONS)
  - o serum bilirubin > 35 μmol/L, transaminase > 3 times ULN if no liver metastases, or transaminase > 5 times ULN with liver metastases
  - o ECOG performance status 3 or 4
- Recommended laboratory tests (see WARNINGS AND PRECAUTIONS) before/during therapy
  - o white blood cell count with differential, hemoglobin and platelet count before each dose
  - o liver function before initiation of treatment and monthly or as clinically indicated
- Dose reduction may be considered for patients (see WARNINGS AND PRECAUTIONS)
  - o aged ≥ 70 years
  - o with prior pelvic/abdominal radiotherapy
  - o with performance status of 2
  - o with moderately elevated bilirubin levels (17-35 μmol/L)
  - o with Gilbert's syndrome
- Dose schedules, dose modifications and dose delay
  - o patients should be carefully monitored for toxicity and assessed prior to each treatment
  - o dosage schedule and dose modifications for combination therapy are summarized in Tables 5 and 6 and for single agent therapy in Tables 7 and 8.
  - o dose modifications should be based on the worst preceding toxicity. Patients should return to pre-treatment bowel function without requiring antidiarrhea medications for at least 24 hours before the next chemotherapy administration. Patients experiencing clinically significant (defined as grade ≥ 2) diarrhea, abdominal cramping, or neutropenia on the day of treatment administration should have treatment delayed until they recover and subsequent doses should be decreased.
  - o a new cycle of therapy should not begin until the toxicity has recovered to NCI grade 1 or less. Treatment may be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicity. If the patient has not recovered, consideration should be given to discontinuing therapy.
  - o provided intolerable toxicity does not develop, treatment with additional cycles may be continued indefinitely as long as patients continue to experience clinical benefit.

It is recommended that patients receive premedication with antiemetic agents. Prophylactic or therapeutic administration of atropine should be considered in patients experiencing cholinergic symptoms. Besides the dosage modification, prompt use of oral loperamide is recommended in order to control and treat the diarrhea (see WARNINGS AND PRECAUTIONS, Gastrointestinal).

Recommended Dose and Dosage Adjustment

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION Combination-Agent Therapy - Dosage Schedules:

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION should be administered as an intravenous infusion over 90 minutes. For all regimens, the dose of Leucovorin (LV) should be administered immediately after IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION, with the administration of 5-Fluorouracil (5-FU) to occur immediately after receipt of LV. The recommended regimens are shown in Table 5.

Table 5. Combination-Agent Dosage Schedules & Dose Modifications[a]

Regimen	Agent		Dose		
Regimen 1 6-wk cycle	Irinotecan		125 mg/m^2 IV over 90 min once-weekly (days 1,8,15,22) then 2-week rest		
	LV	Bolus	20 mg/m^2 IV bolus once-weekly (days 1,8,15,22) then 2-week rest		
	5-FU	Bolus	500 mg/m^2 IV bolus once-weekly (days 1,8,15,22) then 2-week rest		
			Starting Dose & Modified Dose Levels(mg/m^2)		
			Starting Dose	Dose Level-1	Dose Level-2
	Irinotecan		125	100	75
	LV	Bolus	20	20	20
	5-FU	Bolus	500	400	300
Regimen 2 6-wk cycle	Irinotecan		180 mg/m^2 IV over 90 min once every 2-weeks (days 1,15,29) then 1-week rest		
	LV	Infusion	200 mg/m^2 IV over 2 h on days 1,2 every 2-weeks (days 1,2,15,16,29,30) then 1-week rest		
	5-FU	Bolus	400 mg/m^2 IV bolus immediately followed by		
		Infusion[b]	600 mg/m^2 IV over 22 h on days 1,2 every 2-weeks (days 1,2,15,16,29,30) then 1-week rest		
			Starting Dose & Modified Dose Levels(mg/m^2)		
			Starting Dose	Dose Level-1	Dose Level-2
	Irinotecan		180	150	120
	LV	Infusion	200	200	200
	5-FU	Bolus	400	320	240
	5-FU	Infusion[b]	600	480	360

[a] Dose reductions beyond dose level –2 by decrements of ~20% may be warranted for patients continuing to experience toxicity.
[b] Infusion follows bolus administration

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION Combination-Agent Therapy -Dose Modifications:

Patients should be carefully monitored for toxicity and assessed prior to each treatment, especially during the first cycle of therapy. Doses of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION and 5-FU should be modified as necessary to accommodate individual patient tolerance to treatment. Based on the recommended dose-levels described in Table 5, Combination-Agent Dosage Schedules & Dose Modifications, subsequent doses should be adjusted as suggested in Table 6, Recommended Dose Modifications for Combination Schedules.

Table 6. Recommended Dose Modifications for IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION/5-Fluorouracil (5-FU)/Leucovorin (LV) Combination Schedule

Patients should return to pre-treatment bowel function without requiring antidiarrhea medications for at least 24 hours before the next chemotherapy administration. A new cycle of therapy should not begin until the granulocyte count has recovered to >1.5 x 10^9/L, and the platelet count has recovered to >100 x 10^9/L, and treatment-related diarrhea is fully resolved. **Treatment should be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicities. If the patient has not recovered after a 2-week delay, consideration should be given to discontinuing therapy.**

Toxicity NCI CTC grade[a] (Value)	During a Cycle of Therapy	At the Start of Subsequent Cycles of Therapy[b]
No toxicity	Maintain dose level	Maintain dose level
Neutropenia		
1 (1500 to 1999/mm^3)	Maintain dose level	Maintain dose level
2 (1000 to 1499/mm^3)	↓ 1 dose level	Maintain dose level
3 (500 to 999/mm^3)	Omit dose until resolved to < grade 2 then ↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
4 (< 500/mm^3)	Omit dose until resolved to < grade 2 then ↓ 2 dose levels	↓ 2 dose levels
Neutropenic fever (grade 4 neutropenia & ≥ grade 2 fever)	Omit dose until resolved then ↓ 2 dose levels	↓ 2 dose levels
Other hematologic toxicities	Dose modifications for leukopenia or thrombocytopenia during a cycle of therapy and at the start of subsequent cycles of therapy are also based on NCI toxicity criteria and are the same as recommended for neutropenia above.	
Diarrhea		
1 (2-3 stools/day > pretx[c])	Delay dose until resolved to baseline then give same dose	Maintain dose level
2 (4-6 stools/day > pretx)	Omit dose until resolved to baseline then ↓ 1 dose level	Maintain dose level
3 (7-9 stools/day > pretx)	Omit dose until resolved to baseline then ↓ 1 dose level	↓ 1 dose level
4 (>10 stools/day > pretx)	Omit dose until resolved to baseline then ↓ 2 dose levels	↓ 2 dose levels
Other nonhematologic Toxicities[d]		
1	Maintain dose level	Maintain dose level
2	Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to < grade 1	Maintain dose level
3	Omit dose, then ↓ 1 dose level when resolved to < grade 2	↓ 1 dose level
4	Omit dose, then ↓ 2 dose levels when resolved to < grade 2	↓ 2 dose levels
	For mucositis/stomatitis decrease only 5-FU, not irinotecan	*For mucositis/ stomatitis decrease only 5-FU, not irinotecan.*

[a] National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
[b] Relative to the starting dose used in the previous cycle.
[c] Pretreatment
[d] Excludes alopecia, anorexia, asthenia

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION Single-Agent Therapy - Dosage Schedules:

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION should be administered as an intravenous infusion over 90 minutes for both the weekly and once-every-3-week dosage schedules. Single-agent dosage regimens are shown in Table 7.

Table 7. Single-Agent Regimens of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION and Dose Modifications

Regimen			
Weekly Regimen[a]	125 mg/m^2 IV over 90 min once weekly (days 1,8,15,22) followed by a 2-week rest		
	Starting Dose & Modified Dose Levels (mg/m^2)		
	Starting Dose	Dose Level-1	Dose Level-2
	125	100	75
Once-Every-3-Week Regimen[b]	350 mg/m^2 IV over 90 min, once weekly every 3 weeks[c]		
	Starting Dose & Modified Dose Levels (mg/m^2)		
	Starting Dose	Dose Level-1	Dose Level-2
	350	300	250

[a] Subsequent doses may be adjusted as high as 150 mg/m^2 or to as low as 50 mg/m^2 in 25 to 50 mg/m^2 decrements depending upon individual patient tolerance.
[b] Subsequent doses may be adjusted as low as 200 mg/m^2 in 50 mg/m^2 decrements depending upon individual patient tolerance.

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION Single-Agent Therapy - Dose Modifications:

Patients should be carefully monitored for toxicity and doses of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION should be modified as necessary to accommodate individual patient tolerance to treatment. Based on recommended dose-levels described in Table 7, Single-Agent Regimens of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION and Dose-Modifications, subsequent doses should be adjusted as suggested in Table 8, Recommended Dose Modifications for Single-Agent Schedules. The 350 mg/m^2 dose has not been evaluated in patients who are 70 years and older (see CLINICAL TRIALS) and the recommended starting dose is therefore 300 mg/m^2.

Table 8. Recommended dose Modifications for single-Agent Schedules[a]

Patients should return to pre-treatment bowel function without requiring antidiarrhea medications for at least 24 hours before the next chemotherapy administration. A new cycle of therapy should not begin until the granulocyte count has recovered to > 1.5 x 10^9/L, and the platelet count has recovered to >100 x 10^9/L, and treatment-related diarrhea is fully resolved. **Treatment should be delayed 1 to 2 weeks to allow for recovery from treatment-related toxicities. If the patient has not recovered after a 2-week delay, consideration should be given to discontinuing therapy.**

Toxicity NCI Grade[b] (value)	During a Cycle of Therapy	At the Start of Subsequent Cycles of Therapy (After Adequate Recovery), Compared with the Starting Dose in the Previous Cycle[c]	
	Weekly	*Weekly*	*Once Every 3 Week*
No toxicity	Maintain dose level	↑ 25 mg/m^2 up to a maximum dose of 150 mg/m^2	Maintain dose level
Neutropenia			
1 (1500 to 1999/mm^3)	Maintain dose level	Maintain dose level	Maintain dose level
2 (1000 to 1499/mm^3)	↓ 25 mg/m^2	Maintain dose level	Maintain dose level
3 (500 to 999/mm^3)	Omit dose, then ↓ 25 mg/m^2 when resolved to < grade 2	↓ 25 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
4 (< 500/mm^3)	Omit dose, then ↓ 50 mg/m^2 when resolved to < grade 2	↓ 50 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
Neutropenic fever (grade 4 neutropenia & > grade 2 fever)	Omit dose, then ↓ 50 mg/m^2 when resolved	↓ 50 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
Other hematologic toxicities	Dose modifications for leukopenia, thrombocytopenia and anemia during a cycle of therapy and at the start of subsequent cycles of therapy are also based on NCI toxicity criteria and are the same as recommended for neutropenia above.		
Diarrhea			
1 (2-3 stools/day > pretx[c])	Maintain dose level	Maintain dose level	Maintain dose level
2 (4-6 stools/day > pretx[c])	↓ 25 mg/m^2	Maintain, if the only grade 2 toxicity	Maintain dose level
3 (7-9 stools/day > pretx[c])	Omit dose, then ↓ 25 mg/m^2 when resolved to < grade 2	↓ 25 mg/m^2, if the only grade 3 toxicity	↓ 50 mg/m^2
4 (>10 stools/day > pretx[c])	Omit dose, then ↓ 50 mg/m^2 when resolved to < grade 2	↓ 50 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
Other non-hematologic toxicities[d]			
grade 1	Maintain dose level	Maintain dose level	Maintain dose level
grade 2	↓ 25 mg/m^2	↓ 25 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
grade 3	Omit dose, then ↓ 25 mg/m^2 when resolved to < grade 2	↓ 25 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2
grade 4	Omit dose, then ↓ 50 mg/m^2 when resolved to < grade 2	↓ 50 mg/m^2	↓ 50 mg/m^2

[a] National Cancer Institute Common Toxicity Criteria
[b] All dose modifications should be based on the worst preceding toxicity
[c] Pretreatment
[d] Excludes alopecia, anorexia, asthenia

Administration

Parenteral Products:

The IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION vial is for single use only. Unused portions must be discarded. IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION must be diluted prior to infusion, using 5% Dextrose Injection (preferred) or 0.9% Sodium Chloride Injection to a final concentration range of 0.12 to 3.0 mg/mL. Other drugs should not be added to the infusion solution.

The infusion solutions, when packaged in low-density polyethylene (LDPE) or polyvinyl chloride (PVC) containers, are physically and chemically stable for up to 28 days at controlled room temperature (15 to 30°C) or at refrigerated temperatures (2 to 8°C), if protected from light. If stored at room temperature (15 to 30°C) but exposed to light, the infusion solutions are physically and chemically stable for 72 hours (3 days). **Freezing IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION and admixtures of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION may result in precipitation of the drug and should be avoided.**

Because of possible microbial contamination during dilution, it is recommended that the admixture be prepared immediately prior to use and infusion commenced as soon as practicable after preparation. If not used immediately, in-use storage times and conditions prior to use are the responsibility of the user and would normally not be longer than 24 hours at 2 to 8°C, or 6 hours at 15 to 30°C, unless reconstitution /dilution has taken place in controlled and validated aseptic conditions.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discolouration prior to administration whenever solution and container permit.

OVERDOSAGE

For management of suspected drug overdose, contact your regional poison control centre.

Single doses of up to 750 mg/m^2 of irinotecan have been given in some trials and there have been reports of overdosage at doses up to approximately twice the recommended therapeutic dose, which may be fatal. The most significant adverse reactions reported were severe neutropenia and severe diarrhea. There is no known antidote for overdosage of irinotecan. Maximum supportive care should be instituted to prevent dehydration due to diarrhea and to treat any infectious complications. Complete blood count (CBC), platelets, electrolytes, liver and renal function should be monitored in cases of overdosage and patients should be monitored for signs and symptoms of respiratory distress.

ACTION AND CLINICAL PHARMACOLOGY

Mechanism of Action:

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION (irinotecan hydrochloride injection) is an antineoplastic agent of the topoisomerase I inhibitor class. Irinotecan is a semi-synthetic derivative of camptothecin, an alkaloid extract from plants such as *Camptotheca acuminata*. Camptothecins interact specifically with the enzyme topoisomerase I, which relieves torsional strain in DNA by inducing reversible single-strand breaks. Irinotecan and its active metabolite SN-38 bind to the topoisomerase I - DNA complex and prevent religation of these single-strand breaks.

Irinotecan serves as a water-soluble precursor of the lipophilic metabolite SN-38, which is formed from irinotecan primarily by liver carboxylesterase enzymes. The SN-38 metabolite is approximately 1000 times more potent than irinotecan as an inhibitor of topoisomerase I purified from human and rodent tumour cell lines. The precise contribution of SN-38 to the activity of irinotecan in humans has not been completely defined. Both irinotecan and SN-38 exist in an active lactone form and an inactive hydroxy acid anion form. An acidic pH promotes the formation of the lactone whereas a basic pH favours the hydroxy acid anion form.

Pharmacokinetics:

After intravenous infusion of irinotecan in humans, irinotecan plasma levels decline in a multiexponential manner. A summary of mean irinotecan and SN-38 pharmacokinetic parameters in patients with metastatic carcinoma of the colon and rectum (dosed at 125 or 340 mg/m^2) is tabulated below:

Table 9. Summary of Mean (±Standard Deviation) Irinotecan and SN-38 Pharmacokinetic Parameters in Patients With Solid Tumours

	125 mg/m^2 (n=64)		340 mg/m^2 (n=6)	
	Irinotecan	SN-38	Irinotecan	SN-38
C_{max} (ng/mL)	1,660 ± 797	26.3 ± 11.9	3,392 ± 874	56.0 ± 28.2
AUC_{0-24} (ng•hr/mL)	10,200 ± 3,270	229 ± 108	20,604 ± 6,027	474 ± 245
$t_{½}$ (hr)	5.8* ± 0.7	10.4* ± 3.1	11.7† ± 1.0	21.0† ± 4.3
V_{area} (L/m^2)	110 ± 48.5	-	234 ± 69.6	-
CL (L/hr/m^2)	13.3 ± 6.01	-	13.9 ± 4.00	-

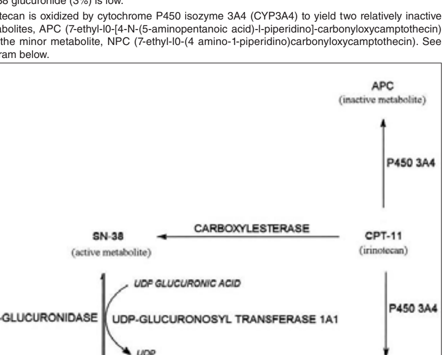
C_{max}: Maximum plasma concentration
AUC_{0-24}: Area under plasma concentration-time curve from 0 to 24 hours after end of infusion
$t_{½}$: Terminal elimination half-life
V_{area}: Volume of distribution of terminal elimination phase
CL: Total systemic clearance
*: Plasma specimens collected for 24 hours following the end of the 90-minute infusion
†: Plasma specimens collected for 48 hours following the end of the 90-minute infusion. Because of the longer collection period, these values provide a more accurate reflection of the terminal elimination half-lives of irinotecan and SN-38.

Over the recommended dose range of 50 to 350 mg/m^2, the AUC of irinotecan increases linearly with dose. The AUC of SN-38 increases less than proportionally with dose. Irinotecan exhibits moderate plasma protein binding (30 to 68% bound). SN-38 is approximately 95% bound to human plasma proteins, mainly albumin.

The complete disposition of irinotecan in humans has not been fully elucidated. The metabolic conversion of irinotecan to SN-38 is mediated by carboxylesterase enzymes primarily in the liver. SN-38 subsequently undergoes conjugation by UDP-glucuronyl transferase 1A1 (UGT1A1) to form a glucuronide metabolite (SN-38 glucuronide). UGT1A1 enzyme activity is reduced in individuals with certain genetic polymorphisms, such as UGT1A1*28. Approximately 10% of the North American population is homozygous for the UGT1A1*28 allele (also known as UGT1A1 7/7).

In a prospective study, in which irinotecan was administered as a single-agent (350 mg/m^2) on a once every 3 week schedule, patients homozygous for the UGT1A1*28 allele (UGT1A1 7/7) had higher systemic exposures to SN-38 than those who were homozygous for the wild-type UGT1A1 allele (UGT1A1 *1/*1) (See WARNINGS AND PRECAUTIONS – Hematologic and ADVERSE REACTIONS – Hematology). The urinary excretion of irinotecan (11 to 20%), SN-38 (< 1%), and SN-38 glucuronide (3%) is low.

Irinotecan is oxidized by cytochrome P450 isozyme 3A4 (CYP3A4) to yield two relatively inactive metabolites, APC (7-ethyl-l0-[4-N-(5-aminopentanoic acid)-l-piperidino]-carbonyloxycamptothecin) and the minor metabolite, NPC (7-ethyl-l0-(4 amino-1-piperidino)carbonyloxycamptothecin). See diagram below.



In one pharmacokinetic study of patients administered a starting dose of irinotecan 125mg/m^2, the terminal half-life of irinotecan was statistically significantly longer in patients who were 65 years or older compared to patients younger than 65 years (6.0 hours versus 5.5 hours, respectively). Dose-normalized AUC_{0-24} was 14.8% higher, C_{max} was 11.3% higher and clearance was 17.5% lower in patients 65 years and older compared with patients younger than 65 years. Also, dose normalized AUC_{0-24} of SN-38 was 11.2% higher in subjects age 65 years and over compared to subjects less than 65 years, but this result was not statistically significant.

In a different pharmacokinetic study that was prospectively designed to investigate the effect of age on irinotecan toxicity, no statistically significant differences in irinotecan pharmacokinetics were seen in patients ≥ 65 years compared to those < 65 years administered a single 125 mg/m^2 irinotecan dose. Irinotecan C_{max} and AUC_{0-24} were, respectively, 0.7% and 0.3% lower in patients ≥ 65 years compared to patients who were < 65 years. Values for SN-38 Cmax and AUC0-24 were, respectively, 1.8% lower and 0.8% higher in patients ≥ 65 years compared to patients < 65 years and values for SN-38 glucuronide C_{max} and AUC_{0-24} were, respectively, 1.0% and 3.1% lower in patients ≥ 65 years compared to patients who were < 65 years.

The reason for the conflicting results between the two pharmacokinetic results is not known. Clinically, however, particular caution should be exercised when administering irinotecan to elderly patients as these patients may be less tolerant of the toxic effects of the drug (See WARNINGS AND PRECAUTIONS and ADVERSE DRUG REACTIONS).

Special Populations and Conditions

Renal Insufficiency:

The influence of renal insufficiency on the pharmacokinetics of irinotecan has not been formally studied.

Hepatic Insufficiency:

Irinotecan clearance is diminished in patients with hepatic dysfunction while relative exposure to the active metabolite SN-38 is increased. The magnitude of these effects is proportional to the degree of liver impairment as measured by elevations in serum total bilirubin and transaminase concentrations (see DOSAGE AND ADMINISTRATION and WARNINGS AND PRECAUTIONS).

Gender:

There is no clinically important gender influence on the pharmacokinetics of irinotecan; the influence of race has not been studied.

STORAGE AND STABILITY

Store at controlled room temperature (15 to 30°C). Protect from light and from freezing. IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION (irinotecan hydrochloride injection) is available in an amber glass vial that is packaged in plastic blister to protect from breakage. It is recommended that the vial remain in the carton until time of use. The IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION glass vial should be inspected for damage and visible signs of leaks before removing the plastic blister. If there are signs of breakage or leakage from the vial, do not open the plastic blister. Incinerate the unopened package.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

As with other potentially toxic anti-cancer agents, care should be exercised in the handling and preparation of infusion solutions containing IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION (irinotecan hydrochloride injection). Preparation of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION should be done in a vertical laminar flow hood. The use of gloves, safety glasses and protective clothing is recommended. If IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION solution contacts the skin, wash the skin immediately and thoroughly with soap and water. If IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION contacts the mucous membranes, flush thoroughly with water. All waste material that has come in contact with IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION should be properly segregated, sealed and incinerated.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION (irinotecan hydrochloride injection) is supplied as a sterile, clear, light yellow, aqueous solution. IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION is available as single use amber glass vials with rubber stoppers and flip off seals in the following package sizes:

500 mg in 25 mL of solution (1 vial per carton)
300 mg in 15 mL of solution (1 vial per carton)
100 mg in 5 mL of solution (1 vial per carton)
40 mg in 2 mL of solution (1 vial per carton)

Each mL of IRINOTECAN HYDROCHLORIDE INJECTION contains 20 mg irinotecan hydrochloride (as the trihydrate), 45 mg sorbitol, 0.9 mg lactic acid and water for injection. Sodium hydroxide and/or hydrochloric acid may be used to adjust the pH to 3.0 - 3.8.

NOTE: CONSUMER INFORMATION leaflet available upon request by contacting manufacturer.

Alveda Pharmaceuticals Inc.
Suite 1100, 21 St.Clair Ave. E
Toronto, ON., M4T 1L9
1-800-656-0793

This leaflet was prepared by Alveda Pharmaceuticals Inc.

Last revised: June 16, 2014 v1.4

Trademark creative communications
CLIENT ALVEDA PHARMA
PROJECT NO. 1325-13
ISSUED 25/09/13
CODE REF
FILE NAME ALV_IRINOTECAN_INSERT
COLOURS K
TRIM 270 X 700 MM
BLEED
DIELINE GP PHARMA
ARTIST MD
IRINOTECAN INSERT
MODIFIED 13/01/15
v1.4
APPROVED & PROCEED
AMEND & RESUBMIT
SIGNATURE
DATE

PrCHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION

20 mg/mL de chlorhydrate d'irinotécan (trihydraté)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Intraveineuse	Solution dosée à 20 mg/mL	Sorbitol, *Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.*

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (chlorhydrate d'irinotécan) est indiqué en association avec d'autres agents pour le traitement de première intention du cancer métastatique du côlon ou du rectum.

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION est également indiqué en monothérapie en présence d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui a récidivé ou a évolué après un traitement à base de 5-fluorouracile.

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ne doit être administré que sous la surveillance d'un médecin connaissant bien l'emploi des agents de chimiothérapie anticancéreuse. Le traitement approprié des complications n'est possible qu'à condition d'avoir obtenu un diagnostic adéquat et d'avoir facilement accès à un établissement de soins équipé pour faire face à ce genre de situation.

Personnes âgées : Des données issues d'études cliniques et pharmacocinétiques semblent indiquer que les patients âgés de 65 ans ou plus doivent être suivis de près en raison d'un risque accru de diarrhée tardive dans cette population. En fonction du schéma posologique sélectionné, il se peut qu'il faille suivre des recommandations posologiques particulières pour ce groupe d'âge (voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Personnes âgées, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et ESSAIS CLINIQUES).

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION chez l'enfant n'ont pas été établies (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

CONTRE-INDICATIONS

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des composants du produit ou du contenant.

Voir la rubrique PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.

L'administration concomitante du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et d'antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole), des inhibiteurs connus de la CYP3A4, est contre-indiquée puisqu'elle pourrait entraîner une exposition relative accrue au métabolite actif SN-38 et ainsi augmenter la toxicité de l'irinotécan.

Chez les patients recevant de l'irinotécan et du kétoconazole en concomitance, l'exposition au SN-38 a augmenté d'environ 110 %. Les patients doivent cesser de prendre du kétoconazole au moins 1 semaine avant d'amorcer le traitement à l'irinotécan. En ce qui concerne les éventuelles interactions médicamenteuses avec d'autres inhibiteurs ou inducteurs de la CYP3A4, consulter la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ne doit pas être administré à des patients présentant une intolérance héréditaire au fructose, car ce produit contient du sorbitol.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes
• Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ne doit être administré que sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'emploi des antinéoplasiques. • Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut provoquer des diarrhées graves, précoces ou tardives, entraînant une déshydratation et un déséquilibre électrolytique (voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament). • Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut provoquer une typhlite, des colites ulcéreuse et ischémique, un iléus et des perforations intestinales (voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit). • Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut provoquer une aplasie médullaire grave s'associant à une neutropénie de grade 3 ou 4 (voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES, Aperçu des effets indésirables du médicament).

Généralités

Patients exposés à un risque particulier

Les médecins doivent surveiller avec une extrême vigilance les effets du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION chez les patients dont l'état fonctionnel est très altéré. Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION ne doit pas être administré à des patients ayant un indice fonctionnel de 3 ou de 4. Dans le cadre des essais cliniques visant à comparer l'irinotécan/5-FU/LV au 5-FU/LV, on a observé des fréquences plus élevées d'hospitalisation, de neutropénie fébrile, d'accidents thromboemboliques, d'abandon du traitement dès le premier cycle et de mort prématurée chez les patients traités dont l'indice fonctionnel initial était de 2 que chez ceux dont l'indice fonctionnel initial était de 0 ou de 1. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients qui ont déjà reçu une radiothérapie pelvienne/abdominale de même que chez les personnes âgées, car leur tolérance aux effets toxiques du médicament pourrait être réduite. L'utilisation du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION n'a pas été établie chez les patients présentant une atteinte hépatique grave (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique). Il existe des interactions médicamenteuses connues et soupçonnées (voir les rubriques CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses ci-dessous et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Interactions médicamenteuses

Inhibiteurs de la CYP3A4

- L'administration concomitante de l'irinotécan et d'antifongiques azolés (kétoconazole, fluconazole, itraconazole) est contre-indiquée (voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS).
- L'administration concomitante de l'irinotécan et d'autres inhibiteurs de la CYP3A4 (tels que la cimétidine, les antibiotiques de la classe des fluoroquinolones [ciprofloxacine et norfloxacine chez les patients dont la fonction rénale est altérée] ou de la classe des macrolides [azithromycine, clarithromycine, érythromycine], le sulfate d'atazanavir, le jus de pamplemousse et les bloqueurs des canaux calciques qui inhibent la CYP3A4 [vérapamil, diltiazem, nifédipine]) pourrait entraîner une exposition relative accrue au métabolite actif SN-38 et, par conséquent, augmenter la toxicité de l'irinotécan (voir les rubriques INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

La dose initiale appropriée d'irinotécan n'a pas été déterminée dans les cas où il est administré en concomitance avec des inhibiteurs de la CYP3A4.

Inducteurs de la CYP3A4

- L'administration concomitante d'irinotécan et d'inducteurs de la CYP3A4 (tels que le millepertuis, la phénytoïne, le phénobarbital, la carbamazépine, les glucocorticostéroïdes et la rifampine) entraîne une réduction de la concentration plasmatique du métabolite actif SN-38, ce qui pourrait causer une baisse d'efficacité (voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La dose initiale appropriée d'irinotécan n'a pas été déterminée dans les cas où il est administré en concomitance avec des inducteurs de la CYP3A4.

Radiothérapie

L'administration concomitante du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION avec la radiothérapie n'est pas recommandée.

Extravasation

CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION s'administre en perfusion intraveineuse. Il faut veiller à éviter l'extravasation du produit. Il faut surveiller le point de perfusion afin de détecter tout signe d'inflammation ou d'autres effets indésirables. En cas d'extravasation, il est recommandé de rincer le point de perfusion à l'eau stérile et/ou d'appliquer de la glace sur la zone affectée.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune étude n'a été menée sur la carcinogénicité. Chez des rates ayant reçu de l'irinotécan à raison de 2 mg/kg ou de 25 mg/kg par voie i.v., 1 fois par semaine, pendant 13 semaines, et soumises à une période de récupération de 91 semaines, la variation de l'incidence des cas combinés de polypes du stroma de l'endomètre des cornes utérines et de sarcomes du stroma endométrial en fonction de la dose a révélé une tendance nettement linéaire. L'irinotécan et le SN-38 n'ont pas été mutagènes lors des épreuves *in vitro* sur des bactéries (test d'Ames). L'irinotécan s'est révélé clastogène tant *in vitro* (aberrations chromosomiques dans des cellules d'ovaire de hamster chinois) qu'*in vivo* (test du micronoyau chez la souris) (voir la rubrique TOXICOLOGIE). Par conséquent, il se peut que l'irinotécan cause des lésions chromosomiques dans les spermatozoïdes humains; c'est pourquoi les hommes traités au CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION doivent adopter une méthode contraceptive efficace sur les conseils de leur médecin.

Système cardiovasculaire

Pris dans leur ensemble, les accidents thromboemboliques (dont l'angine de poitrine, la thrombose artérielle, l'infarctus cérébral, l'accident vasculaire cérébral, la thrombophlébite profonde, l'embole dans un membre inférieur, l'arrêt cardiaque, l'infarctus du myocarde, l'ischémie myocardique, les angiopathies périphériques, l'embolie pulmonaire, la mort subite, la thrombophlébite, la thrombose et les troubles vasculaires) ont souvent été observés chez les patients traités à l'irinotécan. La cause précise de ces manifestations n'a pas pu être établie. Voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques.

Des accidents ischémiques myocardiques ont rarement été observés chez des patients traités à l'irinotécan. Dans certains cas, on n'a pas pu exclure un lien de causalité avec l'administration de du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit.

Système endocrinien/métabolisme

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients traités à l'irinotécan. Ces cas ont généralement été observés chez des patients diabétiques ou ayant montré des signes d'intolérance au glucose avant l'administration du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, Interactions médicament-médicament, Dexaméthasone).

Appareil digestif

Diarrhée

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut provoquer une diarrhée précoce (survenant pendant ou peu après la perfusion de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION) ou tardive (survenant généralement plus de 24 heures après l'administration de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION) qui semble due à différents mécanismes

La diarrhée précoce est d'origine cholinergique. Elle est généralement passagère et n'est que très rarement grave. Elle peut s'accompagner de symptômes de rhinite, de ptyalisme, de myosis, de larmoiements, de transpiration profuse, de bouffées vasomotrices et d'hyperpéristaltisme intestinal qui peuvent causer des crampes abdominales. La diarrhée précoce peut être soulagée par l'administration d'atropine. L'administration prophylactique ou thérapeutique d'une dose de 0,25 à 1,0 mg d'atropine, par voie intraveineuse ou sous-cutanée, doit être envisagée (à moins qu'elle ne soit contre-indiquée) (voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

La diarrhée tardive peut être de longue durée. Elle peut entraîner une déshydratation, un déséquilibre électrolytique ou une infection, et peut mettre la vie du patient en danger. On ne connaît pas la physiopathologie de la diarrhée tardive. La diarrhée tardive, tous grades confondus, est survenue chez 80 % des patients. **La diarrhée tardive doit être traitée rapidement par du lopéramide.** Les patients atteints de diarrhée doivent faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une rééquilibration hydro-électrolytique en cas de déshydratation. Les patients doivent suivre une antibiothérapie (voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) en cas d'occlusion intestinale, de fièvre ou de neutropénie grave. Après la première séance de traitement, la séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. En cas de diarrhée tardive grave du point de vue clinique (grade ≥ 2), il faut réduire les doses d'irinotécan administrées par la suite (voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Traitement de la diarrhée tardive : Au début de la chimiothérapie, il convient de remettre au patient une quantité suffisante de lopéramide et de bien lui en expliquer le mode d'emploi. Il est recommandé de prendre le lopéramide par voie orale sans tarder afin de maîtriser et de traiter la diarrhée, et d'utiliser une dose supérieure à la dose usuelle. On ne conseille pas de prétraitement au lopéramide avant l'apparition de la diarrhée tardive. Dès le premier épisode de diarrhée tardive (c'est-à-dire des selles mal moulées ou plus fréquentes), le patient doit prendre 4 mg de lopéramide, puis 2 mg toutes les 2 heures jusqu'à ce que la diarrhée ait disparu depuis au moins 12 heures. Pendant la nuit, le patient peut prendre 4 mg de lopéramide toutes les 4 heures. L'emploi du lopéramide à de telles doses pendant plus de 48 heures consécutives est déconseillé à cause du risque d'iléus paralytique.

Maladie inflammatoire de l'intestin et/ou occlusion intestinale

On a observé des cas de colite compliquée d'ulcération, de saignements, d'occlusion intestinale et d'infection. Des cas d'occlusion intestinale non précédée de colite sont également survenus. Le patient atteint d'une occlusion intestinale doit rapidement recevoir des antibiotiques dans le cadre des soins de soutien (voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES) et ne doit pas être traité à l'irinotécan tant que cette occlusion n'est pas résolue.

Nausées et vomissements

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION a des effets émétiques (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES). L'administration d'un antiémétique est recommandée avant le début du traitement au CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, cette démarche comportait le plus souvent l'administration de 10 mg de dexaméthasone en association avec un autre antiémétique. Les agents antiémétiques doivent être administrés le jour du traitement, au moins 30 minutes avant l'administration du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Le médecin doit également considérer de prescrire un traitement antiémétique que le patient pourra prendre au besoin par la suite.

Appareil circulatoire

L'irinotécan est une cause fréquente de neutropénie, de leucopénie et d'anémie, des affections toutes potentiellement graves, et ne doit donc pas être administré à des patients souffrant d'insuffisance médullaire grave. Le traitement à l'irinotécan doit être temporairement interrompu en cas de neutropénie fébrile ou si le nombre de polynucléaires neutrophiles chute au-dessous de 1,5 x 10⁹/L. Lorsque le nombre de polynucléaires neutrophiles remonte à plus de 1,5 x 10⁹/L, il faut réduire les doses subséquentes d'irinotécan suivant le degré de neutropénie observé (voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). Des cas de neutropénie profonde entraînant la mort par septicémie ont été rapportés chez des patients traités à l'irinotécan. Les complications neutropéniques doivent être traitées rapidement au moyen d'une antibiothérapie (voir la rubrique INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). L'administration systématique d'un facteur de croissance hématopoïétique n'est pas nécessaire; toutefois, le médecin doit considérer l'utilisation de tels facteurs en présence de neutropénie notable sur le plan clinique (de grade 2 ou plus).

Au cours d'une étude, un risque accru de neutropénie a été observé chez des patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28, qui ont reçu un seul agent, le CHLORHYDRATE D'IRINITÉCAN POUR INJECTION, à une dose de 350 mg/m². Chez les personnes présentant certains polymorphismes du gène codant pour l'UGT1A1 (p. ex., génotype UGT1A1*28/*28), l'activité d'UGT1A1 est réduite, ce qui augmente la concentration de SN-38, métabolite actif de l'irinotécan (voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique).

Le risque de neutropénie de grade 4 a été plus faible chez les patients porteurs de l'allèle UGT1A1*28 traités au moyen d'une association thérapeutique comprenant des doses d'irinotécan se situant entre 100 et 180 mg/m² et du 5-FU/LV que celui noté lors d'études menées sur l'administration d'irinotécan seul à des doses de 300 à 350 mg/m² (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles sanguins). Pour tous les patients, il faut envisager de modifier la dose selon la tolérance du patient au traitement (voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Des cas d'élévation des taux sériques de bilirubine et d'enzymes hépatiques ont été signalés dans le cadre des essais cliniques et après la commercialisation du produit (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES).

L'utilisation de l'irinotécan en présence d'insuffisance hépatique notable n'est pas établie. L'irinotécan n'a pas été administré si la bilirubinémie était supérieure à 35 µmol/L, si le taux des transaminases était plus de 3 fois plus élevé que la limite supérieure normale en l'absence de métastases hépatiques ou plus de 5 fois cette limite en présence de métastases hépatiques (voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Lors d'études cliniques comportant une administration hebdomadaire, le risque de manifestation d'effets toxiques sanguins de grade 3 ou 4 au premier cycle, comme la neutropénie, a été plus élevé chez les patients dont la bilirubinémie totale de départ était légèrement élevée (de 17 à 35 µmol/L) que chez ceux dont la bilirubinémie était inférieure à 17 µmol/L. En outre, en présence d'une anomalie de la glucuronoconjugaison de la bilirubine (comme dans les cas de cholémie familiale), le risque de dépression médullaire peut être plus grand pendant le traitement à l'irinotécan. On n'a observé aucun lien entre l'élévation de la bilirubinémie initiale et l'augmentation du risque de diarrhée tardive au cours des études comportant une administration hebdomadaire (voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Système immunitaire

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES).

L'administration de vaccins vivants ou vivants atténués à des patients devenus immunodéficients par suite de l'administration d'agents chimiothérapeutiques, y compris l'irinotécan, peut occasionner des infections graves, parfois mortelles. Il faut éviter d'administrer des vaccins vivants aux patients qui reçoivent de l'irinotécan. On peut administrer des vaccins tués ou inactivés, mais la réponse à de tels vaccins risque d'être diminuée.

Système nerveux

Troubles de la parole

Dans le cadre du programme de pharmacovigilance, on a signalé des cas de troubles de la parole (dysarthrie, bégaiement, changement de la voix, troubles d'élocution, difficulté à parler) chez des patients traités à l'irinotécan. Dans certains cas, le trouble de la parole était associé à d'autres symptômes, comme un engourdissement ou des picotements dans la langue ou la bouche, ou encore à des symptômes attribués au syndrome cholinergique, à une réaction d'hypersensibilité (allergie), à des manifestations vasculaires cérébrales ou à un néoplasme intracrânien. Dans d'autres cas, cependant, le trouble de la parole est survenu en l'absence d'autres symptômes et s'est manifesté de nouveau lors de perfusions subséquentes d'irinotécan. De façon générale, les troubles de la parole sont apparus pendant ou peu après la perfusion d'irinotécan et se sont résorbés spontanément dans les minutes ou les heures qui ont suivi l'arrêt de la perfusion. La cause des troubles de la parole signalés chez les patients traités à l'irinotécan n'a pas été établie.

Effets sur la capacité de conduire un véhicule et d'utiliser des machines

Il faut avertir les patients que l'administration d'irinotécan peut provoquer de la fatigue, des étourdissements et des troubles de la vue, et les prévenir de ne pas conduire ni de faire fonctionner de machines s'ils éprouvent l'un ou l'autre de ces symptômes.

Fonction rénale

On a observé des élévations de la créatininémie ou du taux d'azote uréique du sang chez des patients qui recevaient de l'irinotécan. De rares cas d'altération de la fonction rénale et d'insuffisance rénale aiguë ont été observés. En général, il s'agissait de complications d'une infection ou des conséquences d'une déshydratation imputable aux nausées, aux vomissements ou à la diarrhée, qui constituent des effets indésirables fréquents et parfois intenses du traitement. De rares cas de dysfonctionnement rénal lié au syndrome de lyse tumorale ont également été rapportés.

L'influence de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan n'a pas été évaluée.

Appareil respiratoire

Les cas de pneumopathie interstitielle se manifestant par des infiltrats pulmonaires sont rares au cours d'un traitement à l'irinotécan (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES). La pneumopathie interstitielle peut être mortelle. Les facteurs de risque qu'il est possible d'associer à une pneumopathie interstitielle sont notamment une affection pulmonaire préexistante, l'emploi de médicaments pneumotoxiques, la radiothérapie et les facteurs de croissance hématopoïétique. Il faut exercer une surveillance étroite chez les patients présentant des facteurs de risque afin de déceler tout symptôme respiratoire éventuel avant et pendant le traitement à l'irinotécan.

Populations particulières

Femmes enceintes

L'irinotécan s'est révélé embryotoxique chez la rate et la lapine à la dose de 6 mg/kg/jour. Il est tératogène chez la rate à des doses supérieures à 1,2 mg/kg/jour et chez la lapine à la dose de 6 mg/kg/jour. Les altérations fœtales liées à l'exposition au médicament comprenaient des anomalies externes et viscérales, et des altérations et des anomalies du squelette. L'irinotécan peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à la femme enceinte. Si la patiente utilise le médicament pendant la grossesse ou si elle tombe enceinte pendant le traitement, elle doit être informée des risques auxquels le fœtus est exposé. Il faut conseiller aux femmes aptes à concevoir d'éviter toute grossesse pendant qu'elles sont traitées par le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.

Femmes qui allaitent

Chez la rate, on a détecté de la radioactivité dans le lait maternel dans les 5 minutes suivant l'administration par voie i.v. d'irinotécan radiomarqué. La radioactivité était 65 fois plus élevée dans le lait maternel que dans le plasma 4 heures après l'administration (voir la rubrique PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacocinétique). On ignore si l'irinotécan est excrété dans le lait maternel. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel et qu'il existe un risque d'effets indésirables graves pour le nourrisson, il est conseillé d'interrompre l'allaitement pendant le traitement au CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de l'irinotécan chez l'enfant n'ont pas été établies.

Personnes âgées

Les patients âgés de plus de 65 ans doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en raison du risque accru de diarrhée tardive dans cette population (voir les rubriques ESSAIS CLINIQUES et EFFETS INDÉSIRABLES). Chez les patients âgés de 70 ans ou plus traités selon un schéma d'administration toutes les 3 semaines, la dose initiale de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION doit être de 300 mg/m² (voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Surveillance et épreuves de laboratoire

On recommande d'effectuer une surveillance étroite du nombre de globules blancs en réalisant une formule leucocytaire, le dosage de l'hémoglobine et la numération des plaquettes avant l'administration de chaque dose de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. La fonction hépatique doit être vérifiée avant le début du traitement puis tous les mois par la suite, ou plus fréquemment si cela est indiqué d'un point de vue clinique (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Troubles digestifs

Les nausées, les vomissements et la diarrhée sont des effets indésirables fréquents après le traitement au CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION qui peuvent être intenses. Les nausées et les vomissements surviennent habituellement pendant ou peu après la perfusion d'irinotécan. Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration toutes les 3 semaines, l'intervalle médian d'apparition de la diarrhée tardive était de 5 jours après la perfusion d'irinotécan. Pendant les études qui portaient sur le schéma posologique hebdomadaire, cet intervalle était de 11 jours après l'administration de l'irinotécan. La diarrhée tardive, tous grades confondus, est survenue chez environ 80 % des patients. Chez les patients qui recevaient la dose hebdomadaire de 125 mg/m², la durée médiane de la diarrhée tardive, tous grades confondus, a été de 3 jours, et de 7 jours pour les cas de grade 3 ou 4.

Selon les résultats d'une analyse rétrospective, la fréquence en fonction de l'âge des cas de diarrhée tardive de grade 3 ou 4 s'est révélée significativement plus élevée chez les patients de 65 ans ou plus que chez les moins de 65 ans. Cependant, les résultats d'une étude prospective portant sur le traitement de patients atteints d'un cancer colorectal métastatique réfractaire à une chimiothérapie à base de 5-FU qui ont reçu de l'irinotécan en traitement cyclique à raison de 125 mg/m² par semaine (4 semaines de traitement suivies de 2 semaines de repos) n'ont pas révélé de différence statistiquement significative des taux de diarrhée tardive de grade 3 ou 4 survenant durant le traitement entre les patients de 65 ans ou plus et ceux de moins de 65 ans. Soulignons cependant une hausse statistiquement significative de l'incidence des cas de diarrhée précoce de grade 3 ou 4 durant le traitement chez les patients de 65 ans ou plus comparativement à ceux de moins de 65 ans. En outre, pour que le traitement soit tolérable chez les patients de 65 ans ou plus, il a fallu leur administrer une dose plus faible qu'aux patients de moins de 65 ans (dose hebdomadaire médiane 10 % plus faible). Au cours des essais cliniques préliminaires effectués au Japon, on a recueilli des données selon lesquelles les patients atteints d'ascite ou d'épanchement pleural considérable étaient exposés à un plus grand risque de neutropénie ou de diarrhée.

Troubles sanguins

Les effets sanguins indésirables caractéristiques de l'irinotécan comprenaient la neutropénie, la leucopénie (notamment la lymphocytopénie) et l'anémie. La thrombopénie grave est rare. Pendant les essais portant sur l'administration hebdomadaire, la fréquence de neutropénie de grade 3 ou 4 était significativement plus élevée chez les patients ayant subi précédemment une radiothérapie pelvienne ou abdominale. Durant les études portant sur le schéma posologique hebdomadaire, une neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade 2 ou plus, selon le NCI) est survenue chez 3,0 % des patients. Seulement 5,6 % des patients ont reçu du G-CSF pour traiter la neutropénie. Une anémie de grade 3 ou 4 a été observée chez 6,9 % des patients. Des transfusions sanguines ont été effectuées chez 9,9 % des patients. On n'a observé aucune différence significative liée à l'âge ou au sexe des sujets en ce qui a trait à la fréquence de neutropénie de grades 3 et 4 (voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, POSOLOGIE et MODE D'ADMINISTRATION, Emploi de l'irinotécan en association/en monothérapie : schémas posologiques). Au cours des essais cliniques préliminaires effectués au Japon, on a recueilli des données selon lesquelles les patients atteints d'ascite ou d'épanchement pleural considérable étaient exposés à un plus grand risque de neutropénie ou de diarrhée.

Chez les personnes présentant certains polymorphismes de l'UGT1A1, comme UGT1A1*28, l'activité de cette enzyme pourrait être réduite. Environ 10 % de la population nord-américaine est homozygote pour l'allèle UGT1A1*28 (aussi appelé génotype UGT1A1 7/7).

Au cours d'une étude comportant un seul volet menée chez 66 patients ayant une tumeur solide ou des lymphomes qui ont reçu de l'irinotécan en monothérapie à une dose de 350 mg/m², une fois toutes les 3 semaines, 3 patients sur 6 présentant le génotype UGT1A1*28/*28 ont subi une neutropénie de grade 4, par comparaison à 3 patients sur 24 porteurs du génotype UGT1A1*1/*28, et à 0 patient sur 29 présentant le génotype UGT1A1*1/*1 (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le tableau ci-après montre la fréquence de neutropénie de grade 4 observée au cours d'une étude visant à comparer l'administration de l'association irinotécan (100-125 mg/m²)/5-FU/LV en bolus (schéma IFL), à l'association oxaliplatine (85 mg/m²)/5-FU/LV en perfusion (schéma FOLFOX4) et à l'association oxaliplatine (85 mg/m²)/irinotécan (200 mg/m²; schéma IROX).

Taux de neutropénie de grade 4 pour le génotype UGT1A1*28, par traitement

Génotype UGT1A1	IFL[a] n=109	FOLFOX4[b] n=285	IROX[c] n=103
6/6	6,8% (3/44)	19,4% (26/134)	9,6% (5/52)
6/7	11,1% (6/54)	22,2% (28/126)	15,0% (6/40)
7/7	18,2% (2/11)	36,0% (9/25)	54,5% (6/11)

[a] IFL : irinotécan à 100-125 mg/m², puis leucovorine à 20 mg/m² et 5-FU à 400 mg/m² administré en bolus les jours 1, 8, 15 et 22, suivi par une période sans traitement de 2 semaines (cycles de 6 semaines).
[b] FOLFOX4 : oxaliplatine à 85 mg/m² le jour 1, leucovorine à 200 mg/m² les jours 1 et 2 et 5-FU à 400 mg/m² administré en bolus, suivi de 600 mg/m² administré en perfusion pendant 22 h les jours 1 et 2 (cycles de 2 semaines).
[c] IROX : oxaliplatine à 85 mg/m², puis irinotécan à 200 mg/m² administré le jour 1 (cycles de 3 semaines).

Au cours d'une étude portant sur le rôle du polymorphisme UGT1A1*28 dans l'apparition d'une toxicité chez les patients traités à l'irinotécan et au 5-FU/LV en perfusion à des doses de 180 mg/m2, 1 patient sur 22 présentant le génotype UGT1A1*28/*28 a subi une neutropénie de grade 4, par comparaison à 6 patients sur 114 ayant le génotype UGT1A1*1/*28 et à 2 patients sur 114 porteurs du génotype UGT1A1*1/*1.

Troubles touchant l'organisme entier

L'asthénie, la fièvre et les douleurs abdominales représentent en règle générale les effets les plus fréquents de ce type.

Symptômes cholinergiques

Les patients peuvent présenter des symptômes cholinergiques tels que la rhinite, le ptyalisme, le myosis, les larmoiements, la transpiration profuse, les bouffées vasomotrices et l'hyperpéristaltisme intestinal pouvant provoquer des crampes abdominales et une diarrhée d'apparition précoce. Si ces symptômes surviennent, ils se manifestent pendant ou peu après la perfusion du médicament. Ils sembleraient associés à l'activité anticholinestérase de la molécule mère, et leur survenue est plus probable à mesure que la dose d'irinotécan augmente. Ces symptômes apparaissent le plus souvent au moment où l'irinotécan atteint sa concentration sérique maximale durant l'administration parentérale.

Troubles hépatiques

Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, des anomalies des taux des enzymes hépatiques de grade 3 ou 4 ont été notées chez moins de 10 % des patients. Ces effets sont survenus habituellement chez les patients porteurs de métastases hépatiques diagnostiquées.

Troubles cutanés

Des cas d'alopécie ont été rapportés au cours du traitement à l'irinotécan. On a également signalé des éruptions cutanées, mais elles n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement.

Troubles respiratoires

Les effets respiratoires graves sont rares. Des effets précoces, comme la dyspnée, ont été signalés (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Durant les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, plus de la moitié des patients souffrant de dyspnée avaient des métastases pulmonaires. On ignore quel est précisément le rôle des métastases pulmonaires ou d'autres affections pulmonaires préexistantes dans la dyspnée.

Les cas de maladie interstitielle pouvant mettre la vie du patient en danger, se manifestant par une dyspnée, de la fièvre et des infiltrats pulmonaires (altérations réticulo nodulaires visibles à la radiographie thoracique), sont rares au cours d'un traitement à l'irinotécan. Ces effets ont généralement été observés pendant les études menées au Japon, et il a été difficile d'évaluer dans quelle mesure l'irinotécan y a contribué, car les patients étaient également porteurs de tumeurs pulmonaires et certains avaient une pneumopathie non cancéreuse préexistante.

Troubles du système nerveux

Des cas d'insomnie et d'étourdissements peuvent se produire, mais on ne considère généralement pas que ces effets soient directement liés à l'administration de l'irinotécan. Il se peut que dans certains cas les étourdissements constituent un symptôme d'hypotension orthostatique chez les patients en état de déshydratation (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Troubles cardiovasculaires

Une vasodilatation (bouffées vasomotrices) peut se produire pendant l'administration de l'irinotécan. Des cas de bradycardie peuvent également se manifester; ces cas n'ont nécessité aucune intervention au cours des études cliniques. Ces effets ont été attribués au syndrome cholinergique qu'on observe parfois pendant ou peu après la perfusion d'irinotécan. Pris dans leur ensemble, les accidents thromboemboliques ont été fréquents chez les patients traités à l'irinotécan (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système cardiovasculaire). La cause précise de ces manifestations n'a pas pu être établie.

Hypersensibilité

On a signalé des réactions d'hypersensibilité, dont des réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes graves (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Traitement à l'association irinotécan/5-FU/LV :

Au total, 955 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum ont suivi divers schémas thérapeutiques comportant l'emploi de l'association irinotécan/5-FU/LV, du 5-FU/LV ou de l'irinotécan en monothérapie. Lors de 2 études de phase III, 370 patients ont reçu l'association irinotécan/5-FU/LV, 362 ont reçu le 5-FU/LV, et 223 ont reçu l'irinotécan en monothérapie (voir le tableau 5 à la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les schémas posologiques des traitements d'association recommandés).

Lors de l'étude 1, 49 (7,3 %) patients sont morts dans les 30 jours suivant le dernier traitement prévu au protocole : 21 (9,3 %) de ces patients avaient reçu l'association irinotécan/5-FU/LV, 15 (6,8 %) avaient reçu le 5-FU/LV, et 13 (5,8 %) l'irinotécan seul. Un certain nombre de cas de mortalité étaient potentiellement liés au traitement, notamment chez 2 (0,9 %) patients ayant reçu l'association irinotécan/5-FU/LV (2 cas de neutropénie fébrile ou de septicémie), 3 (1,4 %) patients ayant reçu le 5-FU/LV (1 cas de neutropénie fébrile ou de septicémie, 1 cas d'hémorragie du SNC sur fond de thrombopénie, 1 cas de cause inconnue) et 2 (0,9 %) patients ayant reçu l'irinotécan en monothérapie (2 cas de neutropénie fébrile). À partir de l'étude, toutes causes confondues et dans les 60 jours suivant le premier traitement prévu au protocole, de 15 (6,7 %) patients qui avaient reçu l'association irinotécan/5-FU/LV, de 16 (7,3 %) patients ayant reçu le 5-FU/LV et de 15 (6,7 %) patients traités à l'irinotécan seul. Le traitement a été abandonné en raison des effets indésirables par 17 (7,6 %) patients traités à l'association irinotécan/5-FU/LV, 14 (6,4 %) patients traités au 5-FU/LV et 26 (11,7 %) patients traités à l'irinotécan en monothérapie.

Durant l'étude 1, les données relatives à l'hospitalisation comprenaient l'hospitalisation en raison d'effets indésirables reliés à la chimiothérapie ainsi qu'en raison de complications dues au cancer ou à des maladies intercurrentes. Des 225 patients ayant reçu l'association irinotécan/5-FU/LV, 113 (50,2 %) ont été hospitalisés, dont 68 (30,2 %) 1 fois, 28 (12,4 %) 2 fois et les 17 autres (7,6 %), plus de 2 fois. Des 223 patients traités à l'irinotécan seul, 99 (44,4 %) ont été hospitalisés, dont 71 (31,8 %) 1 fois, 21 (9,4 %) 2 fois et les 7 autres (3,1 %) plus de 2 fois. Enfin, 86 (39,3 %) des 219 patients traités au 5-FU/LV ont été hospitalisés, dont 60 (27,4 %) 1 fois, 20 (9,1 %) 2 fois, et les 6 autres (2,7 %) plus de 2 fois.

Pendant l'étude 2, 10 (3,5 %) patients sont morts dans les 30 jours suivant le dernier traitement prévu : 6 (4,1 %) de ces patients avaient reçu l'association irinotécan/5-FU/LV et 4 (2,8 %), le 5 FU/LV. Un cas de mortalité a été considéré possiblement lié au traitement : il est survenu chez un patient traité à l'association irinotécan/5-FU/LV (0,7 %, septicémie neutropénique). On a fait état de la mort, toutes causes confondues et dans les 60 jours suivant le premier traitement prévu, de 3 (2,1 %) patients qui avaient reçu l'association irinotécan/5-FU/LV et de 2 (1,4 %) patients traités au 5-FU/LV. Le traitement a été abandonné en raison des effets indésirables par 9 (6,2 %) patients qui recevaient l'association irinotécan/5-FU/LV et 1 (0,7 %) patient traité au 5-FU/LV.

Durant l'étude 2, les données relatives à l'hospitalisation comprenaient l'hospitalisation en raison d'effets indésirables reliés à la chimiothérapie. Des 145 patients qui recevaient l'association irinotécan/5-FU/LV, 50 (34,5 %) ont été hospitalisés, dont 35 (24,1 %) 1 fois, 8 (5,5 %) 2 fois et les 7 autres (4,8 %) plus de 2 fois. Également, 29 (20,3 %) des 143 patients traités au moyen de l'association 5-FU/LV ont été hospitalisés, dont 21 (14,7 %) 1 fois, 6 (4,2 %) 2 fois et les 2 autres (1,4 %) plus de 2 fois.

Les effets indésirables les plus importants du point de vue clinique (grades 1 à 4) pour les patients recevant un traitement à base d'irinotécan étaient la diarrhée, les nausées, les vomissements, la neutropénie et l'alopécie. Dans le cas des patients traités au 5-FU/LV, il s'agissait de la diarrhée, de la neutropénie, de la neutropénie fébrile et de la mucosite. Pendant l'étude 1, les cas de neutropénie de grade 4, de diarrhée de grade 4 et de mucosite de grade 4 se sont manifestés plus souvent chez les patients recevant le 5-FU/LV 1 fois par semaine que chez ceux qui recevaient le 5-FU/LV 1 fois par mois.

Dans les tableaux 1 et 2, on dresse la liste des effets indésirables pertinents du point de vue clinique signalés pendant les études 1 et 2, respectivement.

Tableau 1. Étude 1 : Pourcentage (%) des patients ayant eu des effets indésirables cliniquement notables pendant les traitements d'association[a]

Effet indésirable	Étude 1					
	Irinotécan + 5-FU/LV en bolus, 1 fois par semaine x 4, toutes les 6 semaines n = 225		5-FU/LV en bolus 1 fois par jour x 5, toutes les 4 semaines n = 219		Irinotécan, 1 fois par semaine x 4, toutes les 6 semaines n = 223	
	Grade 1-4	Grade 3 et 4	Grade 1-4	Grade 3 et 4	Grade 1-4	Grade 3 et 4
Pourcentage TOTAL des effets indésirables	100	53,3	100	45,7	99,6	45,7
TROUBLES DIGESTIFS						
Diarrhée						
tardive	84,9	22,7	69,4	13,2	83,0	31,0
grade 3	--	15,1	--	5,9	--	18,4
grade 4	--	7,6	--	7,3	--	12,6
précoce	45,8	4,9	31,5	1,4	43,0	6,7
Nausées	79,1	15,6	67,6	8,2	81,6	16,1
Douleurs abdominales	63,1	14,6	50,2	11,5	67,7	13,0
Vomissements	60,4	9,7	46,1	4,1	62,8	12,1
Anorexie	34,2	5,8	42,0	3,7	43,9	7,2
Constipation	41,3	3,1	31,5	1,8	32,3	0,4
Mucosite	32,4	2,2	76,3	16,9	29,6	2,2
TROUBLES SANGUINS						
Neutropénie	96,9	53,8	98,6	66,7	96,4	31,4
grade 3	--	29,8	--	23,7	--	19,3
grade 4	--	24,0	--	42,5	--	12,1
Leucopénie	96,9	37,8	98,6	23,3	96,4	21,5
Anémie	96,9	8,4	98,6	5,5	96,9	4,5
Neutropénie fébrile	--	7,1	--	14,6	--	5,8
Thrombopénie	96,0	2,6	98,6	2,7	96,0	1,7
Infection neutropénique	--	1,8	--	0	--	2,2
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER						
Asthénie	70,2	19,5	64,4	11,9	69,1	13,9
Douleur	30,7	3,1	26,9	3,6	22,9	2,2
Fièvre	42,2	1,7	32,4	3,6	43,5	0,4
Infection	22,2	0	16,0	1,4	13,9	0,4
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS						
↑ Bilirubine	87,6	7,1	92,2	8,2	83,9	7,2
TROUBLES CUTANÉS						
Dermatite exfoliative	0,9	0	3,2	0,5	0	0
Éruption cutanée	19,1	0	26,5	0,9	14,3	0,4
Alopécie[b]	43,1	--	26,5	--	46,1	--
TROUBLES RESPIRATOIRES						
Dyspnée	27,6	6,3	16,0	0,5	22,0	2,2
Toux	26,7	1,3	18,3	0	20,2	0,4
Pneumonie	6,2	2,7	1,4	1,0	3,6	1,3
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX						
Étourdissements	23,1	1,3	16,4	0	21,1	1,8
Somnolence	12,4	1,8	4,6	1,8	9,4	1,3
Confusion	7,1	1,8	4,1	0	2,7	0
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES						
Vasodilatation	9,3	0,9	5,0	0	9,0	0
Hypotension	5,8	1,3	2,3	0,5	5,8	1,7
Accidents thromboemboliques[c]	9,3	--	11,4	--	5,4	--

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1.0).
[b] Perte totale des cheveux = grade 2
[c] Comprend : angine de poitrine, thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, embole dans un membre inférieur, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, troubles vasculaires périphériques, embolie pulmonaire, mort subite, thrombophlébite, thrombose, troubles vasculaires.
Remarque : La survenue simultanée de certaines manifestations de toxicité (syndromes gastro-intestinaux et cardiovasculaires) peut avoir une incidence sur le tableau de toxicité.

Tableau 2. Étude 2 : Pourcentage (%) des patients ayant eu des effets indésirables cliniquement notables pendant les traitements d'association[a]

Effet indésirable	Étude 2			
	Irinotécan +5-FU/LV en perfusion Jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 145		5-FU/LV en perfusion jours 1 et 2, toutes les 2 semaines n = 143	
	Grade 1-4	Grade 3 et 4	Grade 1-4	Grade 3&4
TROUBLES DIGESTIFS				
Diarrhée				
tardive	72,4	14,4	44,8	6,3
grade 3	--	10,3	--	4,2
grade 4	--	4,1	--	2,1
Syndrome cholinergique[b]	28,3	1,4	0,7	0
Nausées	66,9	2,1	55,2	3,5
Douleurs abdominales	17,2	2,1	16,8	0,7
Vomissements	44,8	3,5	32,2	2,8
Anorexie	35,2	2,1	18,9	0,7
Constipation	30,3	0,7	25,2	1,4
Mucosite	40	4,1	28,7	2,8
TROUBLES SANGUINS				
Neutropénie	82,5	46,2	47,9	13,4
grade 3	--	36,4	--	12,7
grade 4	--	9,8	--	0,7
Leucopénie	81,3	17,4	42	3,5
Anémie	97,2	2,1	90,9	2,1
Neutropénie fébrile	--	3,4	--	0,7
Thrombopénie	32,6	0	32,2	0
Infection neutropénique	--	2,1	--	0
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER				
Asthénie	57,9	9	48,3	4,2
Douleur	64,1	9,7	61,5	8,4
Fièvre	22,1	0,7	25,9	0,7
Infection	35,9	7,6	33,6	3,5
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS				
↑ Bilirubinémie	19,1	3,5	35,9	10,6
TROUBLES CUTANÉS				
Syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds	10,3	0,7	12,6	0,7
Signes cutanés[c]	17,2	0,7	20,3	0
Alopécie[c]	56,6	--	16,8	--
TROUBLES RESPIRATOIRES				
Dyspnée	9,7	1,4	4,9	0
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES				
Hypotension	3,4	1,4	0,7	0
Accidents thromboemboliques[d]				
Confusion	11,7	-	5,6	-

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1.0).
[b] Comprend : rhinite, salivation accrue, myosis, larmoiements, transpiration profuse, bouffées vasomotrices, crampes abdominales ou diarrhée (survenant pendant ou peu après la perfusion d'irinotécan).
[c] Perte totale des cheveux = grade 2
[d] Comprend : angine de poitrine, thrombose artérielle, infarctus cérébral, accident vasculaire cérébral, thrombophlébite profonde, embole dans un membre inférieur, arrêt cardiaque, infarctus du myocarde, ischémie myocardique, troubles vasculaires périphériques, embolie pulmonaire, mort subite, thrombophlébite, thrombose, troubles vasculaires.
Remarque : La survenue simultanée de certaines manifestations de toxicité (syndromes gastro-intestinaux et cardiovasculaires) peut avoir une incidence sur le tableau de toxicité.

Emploi de l'irinotécan en monothérapie

Schéma d'administration hebdomadaire

Durant 3 études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire, 304 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui avait récidivé ou avait évolué après un traitement à base de 5-FU ont été traités à l'irinotécan.

Dix-sept patients sont morts au cours des 30 jours suivant l'administration de l'irinotécan. Dans 5 cas (1,6 %; 5/304), la mort pouvait être liée au médicament. Ces 5 patients ont présenté plusieurs complications médicales dont certaines sont connues comme étant des effets de l'irinotécan. Un de ces patients est mort d'une septicémie neutropénique sans fièvre. Une neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade 2 ou plus, selon la classification du NCI) a affecté 9 (3,0 %) autres patients. Ces patients se sont rétablis grâce aux soins de soutien. Treize (4,3 %) patients ont dû interrompre le traitement à l'irinotécan du fait de complications médicales.

Des 304 patients, 119 (39,1 %) ont été hospitalisés 156 fois en tout à cause d'effets indésirables; dont 81 (26,6 %) en raison de réactions jugées liées à l'administration de l'irinotécan. Les raisons principales de l'hospitalisation liée au médicament étaient la diarrhée, avec ou sans nausées et/ou vomissements (18,4 %); la neutropénie ou la leucopénie, avec ou sans diarrhée et/ou fièvre (8,2 %); et les nausées et/ou les vomissements (4,9 %).

On a adapté la posologie de l'irinotécan pendant le cycle de traitement et au cours des cycles ultérieurs suivant la tolérance du patient. La première dose administrée au cours d'au moins un cycle de traitement a été réduite chez 67 % des patients qui recevaient au départ une dose initiale de 125 mg/m². Il a fallu réduire la dose dans 32 % des cycles de traitement entrepris à la dose initiale de 125 mg/m². Les raisons le plus fréquemment invoquées pour réduire la dose étaient la diarrhée tardive, la neutropénie et la leucopénie.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables survenus chez les 304 participants aux 3 études.

Tableau 3. Effets indésirables survenus chez plus de 10 % des 304 patients ayant déjà reçu un traitement contre un cancer métastatique du côlon ou du rectum[a]

Effets indésirables (regroupés selon leur nature)	% de patients signalant l'effet	
	Grades 1 à 4 du NCI	Grades 3 et 4 du NCI
TROUBLES DIGESTIFS		
Diarrhée (tardive)*	87,8	30,6
7-9 selles/jour (grade 3)	--	(16,4)
≥ 10 selles/jour/ (grade 4)	--	(14,1)
Nausées	86,2	16,8
Vomissements	66,8	12,5
Anorexie	54,9	5,9
Diarrhée (précoce)†	50,7	7,9
Constipation	29,9	2,0
Flatulence	12,2	0
Stomatite	11,8	0,7
Dyspepsie	10,5	0
TROUBLES SANGUINS		
Leucopénie	63,2	28,0
Anémie	60,5	6,9
Neutropénie	53,9	26,3
0,5 à < 1,0 x 10⁹/L (grade 3)	--	(14,8)
< 0,5 x 10⁹/L (grade 4)	--	(11,5)
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER		
Asthénie	75,7	12,2
Crampes/douleurs abdominales	56,9	16,4
Fièvre	45,4	0,7
Douleur	23,7	2,3
Céphalée	16,8	0,7
Dorsalgie	14,5	1,6
Frissons	13,8	0,3
Infection mineure‡	14,5	0
Œdème	10,2	1,3
Ballonnements	10,2	0,3
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS		
↓ Poids corporel	30,3	0,7
Déshydratation	14,8	4,3
↑ Phosphatases alcalines	13,2	3,9
↑ ALAT	10,5	1,3
TROUBLES CUTANÉS		
Alopécie	60,5	NA§
Transpiration	16,4	0
Éruption cutanée	12,8	0,7
TROUBLES RESPIRATOIRES		
Dyspnée	22,0	3,6
↑ Toux	17,4	0,3
Rhinite	15,5	0
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX		
Insomnie	19,4	0
Étourdissements	14,8	0
TROUBLES CARDIOVASCULAIRES		
Vasodilatation (bouffées de chaleur)	11,2	0

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1.0).
* Survenant > 24 heures après l'administration de l'irinotécan
† Survenant ≤ 24 heures après l'administration de l'irinotécan
‡ Infections des voies respiratoires supérieures principalement
§ Sans objet; la perte totale des cheveux = grade 2 du NCI

Schéma d'administration toutes les 3 semaines

Un nombre total de 535 patients atteints d'un cancer métastatique du côlon ou du rectum qui avait évolué à la suite d'un traitement au 5-FU ont participé aux 2 études de phase III : 316 patients ont reçu de l'irinotécan, 129, le 5-FU et les 90 autres ont reçu les meilleurs soins de soutien qui soient.

Onze patients (3,5 %) traités à l'irinotécan sont morts au cours des 30 premiers jours de traitement. Dans 3 cas (1 %, 3/316), la mort était possiblement associée au traitement à l'irinotécan et a été respectivement attribuée à une infection neutropénique, à une diarrhée de grade 4 et à une asthénie. Un patient (0,8 %, 1/129) traité au 5-FU est mort au cours des 30 premiers jours de traitement; sa mort a été attribuée à une diarrhée de grade 4.

Des effets indésirables graves ont exigé l'hospitalisation de 55 % (295/535) des patients au moins 1 fois, dont 60 % (188/316) de ceux qui recevaient l'irinotécan, 63 % (57/90) de ceux qui recevaient les meilleurs soins de soutien, et 39 % (50/129) des sujets qui recevaient un traitement à base de 5-FU. Les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 8 % (25/316) des patients traités à l'irinotécan et 7 % (9/129) de ceux recevant un traitement à base de 5-FU.

Le tableau suivant présente les effets indésirables de grade 3 et 4 signalés chez les 535 participants aux 2 études (V301 et V302) portant sur le schéma d'administration toutes les 3 semaines.

Tableau 4. Pourcentage des patients ayant eu des effets indésirables de grade 3 ou 4 pendant les études comparatives portant sur l'administration de l'irinotécan toutes les 3 semaines[a]

Effet indésirable	Étude V301		Étude V302	
	Irinotécan n = 189	MSS* n = 90	Irinotécan n = 127	5-FU† n = 129
Pourcentage TOTAL d'effets indésirables de grade 3 ou 4	79,4	66,7	69,3	54,3
TROUBLES DIGESTIFS				
Diarrhée	21,7	5,6	22,0	10,9
Vomissements	13,8	7,8	14,2	4,7
Nausée	13,8	3,3	11,0	3,9
Douleur abdominale	13,8	15,6	8,7	7,8
Constipation	9,5	7,8	7,9	6,2
Anorexie	5,3	6,7	5,5	3,9
Mucosite	1,6	1,1	2,4	5,4
TROUBLES SANGUINS				
Leucopénie/neutropénie	22,2	0	14,2	2,3
Anémie	7,4	6,7	6,3	3,1
Hémorragie	5,3	3,3	0,8	3,1
Thrombopénie	1,1	0	3,9	1,6
Infection				
sans neutropénie de grade 3/4	8,5	3,3	0,8	3,9
avec neutropénie de grade 3/4	1,1	0	1,6	0
Fièvre				
sans neutropénie de grade 3/4	2,1	1,1	1,6	0
avec neutropénie de grade 3/4	2,1	0	3,9	1,6
TROUBLES TOUCHANT L'ORGANISME ENTIER				
Douleur	18,5	22,2	16,5	13,2
Asthénie	14,8	18,9	13,4	11,6
SYNDROME CHOLINERGIQUE	12,2	0	1,6	0
TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS				
Troubles hépatiques‡	8,5	6,7	8,7	6,2
TROUBLES CUTANÉS				
Syndrome d'enflure douloureuse des mains et des pieds	1,6	0	0,8	4,7
Signes cutanés§				3,1
TROUBLES RESPIRATOIRES¶	10,1	7,8	4,7	7
TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX**	12,2	13,3	8,7	3,9
CARDIOVASCULAIRE††	8,5	3,3	3,9	1,6
AUTRE‡‡	31,7	27,8	11,8	14

[a] La gravité des effets indésirables repose sur les critères de toxicité communs du National Cancer Institute - NCI CTC (version 1.0).
* MSS = meilleurs soins de soutien qui soient
† Un des schémas suivants, comportant l'emploi du 5-FU, a été utilisé : (1) Leucovorine, 200 mg/m² en perfusion de 2 heures; ensuite 5 FU en bolus i.v. de 400 mg/m²; puis 5-FU, 600 mg/m² en perfusion continue de 22 heures, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines. (2) 5 FU à raison de 250 à 300 mg/m²/jour en perfusion continue étalée jusqu'à l'apparition de signes de toxicité. (3) 5-FU à raison de 2 à 3 g/m²/jour en perfusion de 24 heures chaque semaine pendant 6 semaines avec ou sans leucovorine, à raison de 20 à 500 mg/m²/jour par voie i.v. chaque semaine pendant 6 semaines, suivie de 2 semaines de repos avant le cycle suivant.
‡ Les troubles hépatiques comprennent des manifestations telles que l'ascite et l'ictère.
§ Les signes cutanés comprennent des manifestations telles que l'éruption cutanée.
¶ Les troubles respiratoires comprennent des manifestations telles que la dyspnée et la toux.
** Les troubles du système nerveux comprennent des manifestations telles que la somnolence.
†† Les troubles cardiovasculaires comprennent des manifestations telles que les dysrythmies, l'ischémie et le dysfonctionnement cardiaque mécanique.
‡‡ Parmi les autres manifestations, citons les traumatismes accidentels, l'hépatomégalie, les syncopes, les vertiges et la perte de poids.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les effets ci-après ont été signalés pendant l'utilisation de l'irinotécan en pratique clinique, après sa commercialisation.

De rares cas de colite, y compris de typhlite, de colite ulcéreuse et de colite ischémique, ont été observés. Les complications possibles sont une occlusion intestinale ou des manifestations décrites comme un mégacôlon toxique, des ulcères, des saignements, une obstruction et une infection. De rares cas de perforation de l'intestin ont été rapportés. Des cas d'occlusion intestinale non précédée d'une colite se sont aussi produits. Une antibiothérapie doit être amorcée dans les plus brefs délais chez les patients souffrant d'une occlusion intestinale (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Des cas d'iléus ont également été signalés.

Une hyponatrémie liée surtout à la diarrhée et aux vomissements a été observée dans de rares cas.

Des rapports font mention d'élévations des taux sériques de transaminases (ASAT et ALAT), de gamma-glutamyl transférase (GGT) et de bilirubine en l'absence de métastases hépatiques évolutives, ainsi que de rares cas de pancréatite symptomatique ou d'élévations asymptomatiques des taux d'enzymes hépatiques.

Des cas peu fréquents d'insuffisance rénale, d'hypotension ou de collapsus cardiovasculaire sont survenus chez des patients ayant présenté des épisodes de déshydratation liée à la diarrhée et/ ou aux vomissements, ou ayant souffert de septicémie (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des effets précoces, tels que des contractions ou des crampes musculaires et une paresthésie, ont été signalés.

Les effets respiratoires graves sont rares. Les cas de pneumopathie interstitielle se manifestant par des infiltrats pulmonaires sont peu fréquents pendant un traitement à l'irinotécan. Des effets précoces tels qu'une dyspnée ont été rapportés (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

On a observé des accidents ischémiques du myocarde, mortels dans certains cas, chez des patients traités à l'irinotécan. La majorité des patients touchés avaient déjà une maladie cardiaque, d'autres facteurs de risque connus de maladie cardiaque et/ou étaient traités en concomitance par un autre antinéoplasique cytotoxique (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des troubles de la parole ont été signalés chez des patients traités à l'irinotécan (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, **Système nerveux**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

L'irinotécan est transformé en un métabolite actif, le SN-38, par une carboxylestérase et il est oxydé en 2 métabolites relativement inactifs (APC et NPC) par la CYP3A4. Le SN-38 est converti par glucuronoconjugaison en un conjugué inactif (voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Des interactions pharmacocinétiques médicament-médicament et médicament-herbe médicinale sont connues (voir le tableau ci-dessous). La plupart de ces interactions ont été attribuées à l'inhibition ou à l'induction de la CYP3A4, même si on croit que de nombreux mécanismes pourraient y contribuer (induction/inhibition de la carboxylestérase, de l'UDP-glucuronyl transférase 1A1 et des substances de transport des médicaments).

D'après les résultats d'études sur les interactions médicamenteuses *in vitro*, la biotransformation de l'irinotécan en son métabolite actif SN-38 par les carboxylestérases n'est pas inhibée par le 5 fluorouracile (5-FU). Les données tirées d'une étude clinique de phase I portant sur l'administration de l'irinotécan, du 5-FU et de la leucovorine (LV) à 26 patients porteurs de tumeurs solides indiquent que l'élimination de l'irinotécan et de son métabolite actif SN-38 n'est pas modifiée de façon substantielle lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses *in vivo* ou *in vitro* n'a été effectuée pour évaluer l'influence de l'irinotécan sur l'élimination du 5-FU et de la LV.

L'administration concomitante de l'irinotécan avec des inhibiteurs de la CYP3A4 (tels que la cimétidine, les antibiotiques de la classe des macrolides [azithromycine, clarithromycine, érythromycine], les antifongiques azolés [fluconazole, kétoconazole, itraconazole], le jus de pamplemousse et les bloqueurs des canaux calciques qui inhibent la CYP3A4 [vérapamil, diltiazem, nifédipine]) pourrait entraîner une synthèse sensiblement accrue du SN-38 et des effets toxiques. Une telle interaction a été observée chez des cancéreux recevant en concomitance de l'irinotécan et du kétoconazole, un inhibiteur puissant de la CYP3A4. Chez ces patients, l'exposition relative à l'APC (métabolite obtenu par l'action de la CYP3A4) était réduite de 87 %, tandis que l'exposition relative au métabolite actif SN-38 était augmentée de 100 %.

L'exposition aux fluoroquinolones, telles que la ciprofloxacine ou la norfloxacine, peut être accrue chez les patients dont la fonction rénale est altérée par suite d'une déshydratation ou de complications d'un cancer colorectal. Chez ces patients, l'administration concomitante d'irinotécan et d'antibiotiques de la classe des fluoroquinolones, qui inhibent la CYP3A4, pourrait causer une exposition accrue au SN-38 et augmenter la toxicité de l'irinotécan.

En outre, l'administration concomitante d'irinotécan et d'inducteurs de la CYP3A4 (tels que la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, les glucocorticostéroïdes et le millepertuis) entraîne une réduction de la concentration plasmatique du métabolite actif SN-38, ce qui pourrait avoir un effet nuisible sur l'issue du traitement. Une telle interaction a été observée chez des cancéreux recevant en concomitance de l'irinotécan et du millepertuis, et de l'irinotécan et de la phénytoïne.

Il faut aussi consulter les renseignements thérapeutiques sur les médicaments concomitants pour repérer les risques d'interactions possibles.

Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacocinétiques

	Réf.[a]	Effet	Commentaire
Inhibiteurs de la CYP3A4			
Antifongiques azolés			
Kétoconazole	EC	↑ d'environ 110 % du SN-38 ↓ d'environ 90 % de l'APC	Voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS
Fluconazole, itraconazole	T		
Cimétidine	T		
Antibiotiques de la classe des fluoroquinolones			
Ciprofloxacine, norfloxacine	T		Voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS
Antibiotiques de la classe des macrolides Azithromycine, clarithromycine, érythromycine	T		
Bloqueurs des canaux calciques Diltiazem, vérapamil, nifédipine	T		
Jus de pamplemousse	T		
Sulfate d'atazanavir	T	Voir la monographie du sulfate d'atazanavir et les renseignements ci-après	
Inducteurs de la CYP3A4			**Risque d'efficacité moindre**
Anticonvulsivants Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne	ET,C	↓ d'environ 60 % de l'irinotécan ↓ d'environ 75 % du SN-38	Voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et Interactions médicament-herbe médicinale ci-dessous.
Millepertuis	C	↓ d'environ 40 % du SN-38	
Glucocorticostéroïdes Dexaméthasone	T		
Rifampine	T		

[a] Niveau de preuve; C = description de cas, EC = essai clinique, T = théorique

La dose initiale appropriée pour les patients prenant des médicaments ayant un effet, connu ou probable, sur la cinétique de l'irinotécan n'a pas été définie formellement. L'administration concomitante d'antifongiques azolés et d'irinotécan est contre-indiquée, et les patients doivent cesser de prendre du kétoconazole au moins 1 semaine avant le début de leur traitement à l'irinotécan (voir la rubrique CONTRE-INDICATIONS). Les patients ne doivent pas boire de jus de pamplemousse durant le traitement. Si la prise d'anticonvulsivants est nécessaire, le recours à des anticonvulsivants non inducteurs enzymatiques, comme traitement initial ou de remplacement, doit être envisagé au moins 1 semaine avant le début du traitement à l'irinotécan chez les patients concernés. L'administration concomitante d'irinotécan avec du sulfate d'atazanavir, un inhibiteur de la CYP3A4 et de l'UGT1A1, risque d'augmenter l'exposition systémique au SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan. Les médecins doivent tenir compte de cette réalité lorsqu'ils administrent ces médicaments en concomitance (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions pharmacodynamiques

Antinéoplasiques : On peut s'attendre à ce que les effets indésirables du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, tels que la dépression médullaire et la diarrhée, soient aggravés par l'association d'autres antinéoplasiques ayant des effets indésirables similaires.

Laxatifs : On peut s'attendre à ce que la fréquence ou l'intensité de la diarrhée soient aggravées par l'emploi de laxatifs pendant le traitement au CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION.

Diurétiques : L'administration de diurétiques doit être surveillée de près, à cause du risque de déshydratation consécutive aux vomissements et/ou à la diarrhée entraînés par le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Le médecin pourrait envisager de suspendre la prise de diurétiques pendant l'administration du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, et doit le faire absolument en présence de vomissements ou de diarrhée.

Dexaméthasone : On a signalé des cas de lymphocytopénie chez des patients traités au CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. Il est possible que la probabilité de cet effet ait été accrue par l'administration de dexaméthasone en prophylaxie des vomissements. Cependant, les comptes rendus ne font état d'aucune infection opportuniste grave, et aucune complication n'a été imputée précisément à la lymphocytopénie.

On a rapporté des cas d'hyperglycémie chez les patients traités à l'irinotécan. Cet effet a généralement été observé chez des personnes ayant des antécédents de diabète sucré ou d'intolérance au glucose avant l'administration de l'irinotécan. Il est probable que la dexaméthasone, administrée à titre d'agent antiémétique, ait contribué à l'apparition de l'hyperglycémie chez certains patients.

Prochlorpérazine : La fréquence d'acathisie dans les études cliniques portant sur le schéma d'administration hebdomadaire était plus élevée (8,5 %, 4 patients sur 47) quand la prochlorpérazine était administrée le même jour que l'irinotécan que lorsque ces 2 médicaments étaient administrés des jours différents (1,3 %, 1 patient sur 80). Toutefois, la fréquence de 8,5 % se situe dans l'intervalle signalé pour les cas où la prochlorpérazine a été administrée à titre de prémédication avant l'administration d'autres chimiothérapies.

Agents de blocage neuromusculaire : On ne peut écarter la possibilité d'une interaction entre l'irinotécan et les agents de blocage neuromusculaire. Comme d'autres médicaments doté d'une activité anticholinestérase, l'irinotécan peut prolonger le blocage neuromusculaire engendré par le suxaméthonium et exercer un effet antagoniste sur le blocage neuromusculaire obtenu avec des médicaments non dépolarisants.

Bevacizumab : Les résultats d'un essai consacré à l'examen des interactions médicamenteuses n'ont révélé aucun effet notable du bevacizumab sur l'$ASC_{0-\text{dernière}}$ de l'irinotécan et de son métabolite actif, le SN-38. Dans le cadre d'un essai clinique de phase III, on a rapporté une légère augmentation des cas de diarrhée et de leucopénie à titre d'effets indésirables chez les patients traités au moyen de l'association AVASTIN-IFL, comparativement aux patients ayant reçu l'IFL seulement. On doit ajuster la dose d'irinotécan selon les indications chez les patients atteints de diarrhée, de leucopénie ou de neutropénie graves liées au traitement associant AVASTIN et l'irinotécan.

Interactions médicament-herbe médicinale

Millepertuis : Chez les patients prenant de l'irinotécan et du millepertuis en concomitance, l'exposition au métabolite actif SN-38 est réduite d'environ 40 %. La prise de millepertuis doit être interrompue au moins 1 semaine avant le premier cycle de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On ne connaît pas d'interaction entre l'irinotécan et les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Recommandations communes pour les schémas d'administration du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en association et en monothérapie

- Emploi non recommandé chez les patients présentant les caractéristiques suivantes (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) :
  - taux de bilirubine sérique > 35 µmol/L, taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale en l'absence de métastases hépatiques, ou taux de transaminases > 5 fois la limite supérieure normale en présence de métastases hépatiques;
  - indice fonctionnel ECOG de 3 ou de 4.
- Épreuves de laboratoire recommandées (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) avant/pendant le traitement :
  - numération des globules blancs et formule leucocytaire, hémoglobine et numération plaquettaire avant chaque dose;
  - épreuves de la fonction hépatique avant le début du traitement, puis tous les mois ou selon les circonstances cliniques.
- Réduction de dose à envisager chez les patients (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS) :
  - âgés de 70 ans ou plus;
  - ayant déjà subi une radiothérapie pelvienne/abdominale;
  - ayant un indice fonctionnel de 2;
  - ayant des taux de bilirubine modérément élevés (17-35 µmol/L);
  - souffrant de cholémie familiale.
- Schémas posologiques, modifications posologiques et report du traitement
  - Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite en vue du repérage de signes de toxicité et doivent être évalués avant chaque traitement.
  - Les schémas et les modifications posologiques sont résumés dans les tableaux 5 et 6 pour l'emploi de l'irinotécan en association et dans les tableaux 7 et 8 pour son utilisation en monothérapie.
  - Les modifications posologiques doivent être fonction des pires manifestations antérieures de toxicité. La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal des patients n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. En cas de diarrhée cliniquement importante (grade 2), de crampes abdominales ou de neutropénie le jour de l'administration de l'irinotécan, le traitement doit être reporté jusqu'à ce que le patient soit rétabli, et les doses subséquentes doivent être réduites.
  - Aucun nouveau cycle de traitement ne doit être entrepris tant que les effets toxiques ne se sont pas atténués jusqu'à un grade NCI de 1 ou moins. Le traitement peut être différé de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se remettre des effets toxiques liés au traitement. Si le patient ne récupère pas, on doit envisager de mettre fin au traitement.
  - Si aucun effet toxique ne se manifeste, des cycles de traitement supplémentaires peuvent être ajoutés indéfiniment tant que les patients continuent d'en retirer des bienfaits cliniques.

On recommande la prémédication par des agents antiémétiques. L'administration prophylactique ou thérapeutique d'atropine doit être envisagée chez les patients présentant des symptômes cholinergiques. En plus de la modification de la dose, on recommande d'administrer rapidement du lopéramide par voie orale pour maîtriser et traiter la diarrhée (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif).

Posologie recommandée et réglage posologique

Emploi du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en association : schémas posologiques

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION doit être administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Pour tous les schémas, la dose de leucovorine (LV) doit être administrée immédiatement après le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, l'administration du 5-FU ayant lieu immédiatement après celle de la LV. Le tableau 5 illustre les schémas posologiques recommandés.

Tableau 5. Emploi de l'irinotécan en association : schémas et modifications posologiques[a]

Schéma 1 Cycle de 6 semaines	Irinotécan		125 mg/m² en perfusion de 90 min, 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22) pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines		
	LV	Bolus	20 mg/m² en bolus i.v., 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22) pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines		
	5-FU	Bolus	500 mg/m² en bolus i.v., 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22) pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines		
			Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m²)		
			Dose initiale	Niveau de dose 1	Niveau de dose 2
	Irinotécan		125	100	75
	LV	Bolus	20	20	20
	5-FU	Bolus	500	400	300
Schéma 2 Cycle de 6 semaines	Irinotécan		180 mg/m² en perfusion de 90 min, 1 fois toutes les 2 semaines (jours 1, 15, 29), puis repos de 1 semaine		
	LV	Perfusion	200 mg/m² en perfusion de 2 heures, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines (jours 1, 2, 15, 16, 29, 30), puis repos de 1 semaine		
	5-FU	Bolus Perfusion[b]	400 mg/m² en bolus i.v. suivis immédiatement de 600 mg/m² en perfusion de 22 heures, les jours 1 et 2, toutes les 2 semaines (jours 1, 2, 15, 16, 29, 30), puis repos de 1 semaine		
			Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m²)		
			Dose initiale	Niveau de dose 1	Niveau de dose 2
	Irinotécan		180	150	120
	LV	Perfusion	200	200	200
	5-FU	Bolus	400	320	240
	5-FU	Perfusion[b]	600	480	360

[a] Des réductions de la dose au-delà du niveau de dose 2 par paliers d'environ 20 % peuvent être justifiées en présence de manifestations de toxicité persistantes.
[b] La perfusion suit l'administration du bolus.

Emploi de l'irinotécan en association – Modifications posologiques : Il convient de surveiller étroitement l'apparition de tout signe de toxicité et d'évaluer l'état du patient avant chaque traitement, en particulier pendant le premier cycle de traitement. Les doses de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et de 5-FU doivent être modifiées selon les besoins de manière à tenir compte de la tolérance de chaque patient au traitement. D'après les niveaux de dose recommandés au tableau 5 (Emploi de l'irinotécan en association : schémas et modifications posologiques), il convient d'adapter les doses subséquentes conformément aux propositions du tableau 6 (Modifications posologiques recommandées pour le traitement d'association).

Tableau 6. Modifications posologiques recommandées pour le traitement d'association CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION/5-fluorouracile (5-FU)/leucovorine (LV)

La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. Ne pas commencer de nouveau cycle de traitement tant que le nombre des granulocytes n'est pas remonté à ≥ 1,5 x 10⁹/L, que la numération plaquettaire n'est pas remontée à ≥ 100 x 10⁹/L, et que la diarrhée liée au traitement n'est pas complètement résolue. **Reporter le traitement de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se rétablir des effets toxiques du traitement. Si le patient ne se rétablit pas au bout de 2 semaines, il faut envisager l'arrêt du traitement.**		
Effet toxique Grade du NCI CTC[a] (valeur)	**Pendant un cycle de traitement**	**Au début des cycles de traitement subséquents[b]**
Absence d'effet toxique	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
Neutropénie		
1 (de 1 500 à 1 999/mm³)	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2 (de 1 000 à 1 499/mm³)	↓ 1 niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
3 (de 500 à 999/mm³)	Sauter une dose jusqu'au retour à un grade ≤ 2, puis ↓ 1 niveau de dose	↓ 1 niveau de dose
4 (< 500/mm³)	Sauter une dose jusqu'au retour à un grade ≤ 2, puis ↓ 2 niveaux de dose	↓ 2 niveaux de dose
Neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade ≥ 2)	Sauter une dose jusqu'à résolution, puis ↓ 2 niveaux de dose	↓ 2 niveaux de dose
Autres effets toxiques sanguins	Les modifications posologiques en cas de leucopénie ou de thrombopénie survenant au cours d'un cycle et au début des cycles suivants reposent également sur les critères de toxicité du NCI et sont identiques à celles qui sont recommandées ci-dessus en cas de neutropénie.	
Diarrhée		
1 (2 ou 3 selles/jour > avant Tt[c])	Reporter jusqu'au retour à l'état initial, puis administrer la même dose	Maintenir le niveau de dose
2 (4 à 6 selles/jour > avant Tt)	Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
3 (7 à 9 selles/jour > avant Tt)	Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 1 niveau de dose	↓ 1 niveau de dose
4 (≥ 10 selles/jour > avant Tt)	Sauter une dose jusqu'au retour à l'état initial, puis ↓ 2 niveaux de dose	↓ 2 niveaux de dose
Autres effets toxiques non sanguins[d]		
1	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2	Sauter une dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 1	Maintenir le niveau de dose
3	Sauter une dose, puis ↓ 1 niveau de dose après retour à un grade ≤ 2	↓ 1 niveau de dose
4	Sauter une dose, puis ↓ 2 niveaux de dose après retour à un grade ≤ 2	↓ 2 niveaux de dose
	En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU, pas celle de l'irinotécan	*En cas de mucosite ou de stomatite, diminuer seulement la dose de 5-FU, pas celle de l'irinotécan.*

[a] Critères de toxicité communs du National Cancer Institute
[b] Par rapport à la dose initiale utilisée lors du cycle de traitement précédent
[c] Nombre de selles de plus qu'avant le traitement
[d] Sauf l'alopécie, l'anorexie et l'asthénie

Emploi du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie – Schémas posologiques

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION doit être administré en perfusion intraveineuse de 90 minutes, qu'il soit administré 1 fois par semaine ou toutes les 3 semaines. Le tableau 7 illustre les schémas posologiques relatifs à l'emploi de cet agent en monothérapie.

Tableau 7. Emploi du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie : schémas et modifications posologiques

Administration hebdomadaire[a]	125 mg/m² en perfusion de 90 min, 1 fois par semaine (jours 1, 8, 15, 22), pendant 4 semaines, puis repos de 2 semaines		
	Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m²)		
	Dose initiale	Niveau de dose 1	Niveau de dose 2
	125	100	75
Administration toutes les 3 semaines[b]	350 mg/m² en perfusion de 90 min, 1 fois par semaine toutes les 3 semaines		
	Dose initiale et modifications des niveaux de dose (mg/m²)		
	Dose initiale	Niveau de dose 1	Niveau de dose 2
	350	300	250

[a] Les doses subséquentes peuvent être portées jusqu'à 150 mg/m² ou réduites jusqu'à 50 mg/m² par paliers de 25 à 50 mg/m², selon la tolérance du patient.
[b] Les doses subséquentes peuvent être réduites jusqu'à 200 mg/m² par paliers de 50 mg/m², selon la tolérance du patient.

Emploi du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie – Modifications posologiques

Il convient de surveiller étroitement l'apparition de tout signe de toxicité et de modifier au besoin les doses de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION suivant la tolérance de chaque patient au traitement. D'après les niveaux de dose recommandés décrits au tableau 7 (Emploi du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie : schémas et modifications posologiques), les doses subséquentes devraient être adaptées conformément aux propositions du tableau 8 (Modifications posologiques recommandées pour l'administration du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie). Comme la dose de 350 mg/m² n'a pas été évaluée chez des patients âgés de 70 ans ou plus (voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES), la dose initiale recommandée est de 300 mg/m².

Tableau 8. Modifications posologiques recommandées pour l'administration du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION en monothérapie[a]

La séance suivante ne doit pas commencer tant que le transit intestinal du patient n'est pas redevenu ce qu'il était avant le traitement sans prise d'un antidiarrhéique pendant au moins 24 heures. Ne pas commencer un nouveau cycle de traitement tant que le nombre des granulocytes n'est pas remonté à ≥ 1,5 x 10⁹/L, que la numération plaquettaire n'est pas remontée à ≥ 100 x 10⁹/L, et que la diarrhée liée au traitement n'est pas complètement résolue. **Reporter le traitement de 1 ou 2 semaines pour permettre au patient de se rétablir des effets toxiques du traitement. Si le patient ne se rétablit pas au bout de 2 semaines, il faut envisager l'arrêt du traitement.**			
Effet toxique Grade du NCI[b] (valeur)	**Pendant un cycle de traitement**	**Au début des cycles suivants (après rétablissement adéquat), par rapport à la dose initiale administrée au cycle précédent[c]**	
	Hebdomadaire	*Hebdomadaire*	*Une fois toutes les 3 semaines*
Absence de toxicité	Maintenir le niveau de dose	↓ 25 mg/m² jusqu'à concurrence de150 mg/m²	Maintenir le niveau de dose
Neutropénie			
1 (de 1 500 à 1 999/mm³)	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2 (de 1 000 à 1 499/mm³)	↓ 25 mg/m²	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
3 (de 500 à 999/mm³)	Sauter une dose, puis ↓ 25 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m²	↓ 50 mg/m²
4 (< 500/mm³)	Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²
Neutropénie fébrile (neutropénie de grade 4 et fièvre de grade ≥ 2)	Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m² après résolution	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²
Autres effets toxiques sanguins	Les modifications posologiques en cas de leucopénie, de thrombopénie et d'anémie survenant au cours d'un cycle et au début des cycles suivants reposent également sur les critères de toxicité du NCI et sont identiques à celles qui sont recommandées ci-dessus en cas de neutropénie.		
Diarrhée			
1 (2 ou 3 selles/jour > avant Tt[c])	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
2 (4 à 6 selles/jour > avant Tt[c])	↓ 25 mg/m²	Maintenir si l'effet toxique est de grade 2	Maintenir le niveau de dose
3 (7 à 9 selles/jour > avant Tt[c])	Sauter une dose, puis ↓ 25 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m², si l'effet toxique est de grade 3	↓ 50 mg/m²
4 (≥ 10 selles/jour > avant Tt[c])	Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²
Autres effets toxiques non sanguins[d]			
grade 1	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose	Maintenir le niveau de dose
grade 2	↓ 25 mg/m²	↓ 25 mg/m²	↓ 50 mg/m²
grade 3	Sauter une dose, puis ↓ 25 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 25 mg/m²	↓ 50 mg/m²
grade 4	Sauter une dose, puis ↓ 50 mg/m² après retour à un grade ≤ 2	↓ 50 mg/m²	↓ 50 mg/m²

[a] Critères de toxicité communs du National Cancer Institute
[b] Toutes les modifications posologiques doivent reposer sur l'effet toxique précédent le plus grave.
[c] Avant le traitement
[d] Sauf l'alopécie, l'anorexie et l'asthénie

Administration

Produits pour usage parentéral

La fiole de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION est destinée à un usage unique. Toute reste de solution doit être jeté. Avant la perfusion, il faut diluer le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION dans une solution de dextrose à 5 % pour injection (de préférence) ou de chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, jusqu'à l'obtention d'une concentration finale allant de 0,12 à 3,0 mg/mL. Ne pas ajouter d'autres médicaments dans la solution pour perfusion.

Si elles sont conditionnées dans des contenants à base de polyéthylène de basse densité ou de polychlorure de vinyle (PVC) et conservées à l'abri de la lumière à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C) ou au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C, les solutions pour perfusion sont physiquement et chimiquement stables pendant une période pouvant aller jusqu'à 28 jours. Si elles sont conservées à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C), mais exposées à la lumière, les solutions pour perfusion sont physiquement et chimiquement stables pendant 72 heures (3 jours). **La congélation du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION et de solutions de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION peut provoquer la précipitation du produit et doit donc être évitée.**

Étant donné le risque possible de contamination microbienne pendant le processus de dilution, on recommande de préparer la solution juste avant de l'administrer et de procéder à la perfusion le plus tôt possible par la suite. Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, il incombe à l'utilisateur de respecter la période et les conditions de conservation avant l'administration, et la solution ne doit pas être gardée plus de 24 heures à une température comprise entre 2 et 8 °C ou plus de 6 heures à une température de 15 à 30 °C, à moins que la reconstitution ait été effectuée dans des conditions aseptiques validées et contrôlées.

Avant l'administration, il faut examiner les produits médicamenteux pour usage parentéral chaque fois que la solution et le contenant le permettent afin d'y déceler toute particule ou tout changement de couleur.

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Des doses uniques allant jusqu'à 750 mg/m² d'irinotécan ont été administrées lors de certains essais, et des cas de surdosage ont été signalés à des doses pouvant atteindre presque le double de la dose thérapeutique recommandée, ce qui peut être mortel. Les effets indésirables les plus importants ont été une neutropénie grave et une diarrhée grave. Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage d'irinotécan. Il faut assurer le maximum de soins de soutien pour prévenir la déshydratation due à la diarrhée et traiter toute complication infectieuse. En cas de surdosage, il faut surveiller la formule sanguine, les plaquettes, les électrolytes, la fonction hépatique, la fonction rénale et l'apparition de tout signe ou symptôme de détresse respiratoire.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION est un agent antinéoplasique de la catégorie des inhibiteurs de la topoisomérase I. L'irinotécan est un dérivé semi synthétique de la camptothécine, un alcaloïde extrait de plantes telles que *Camptotheca acuminata*. Les camptothécines interagissent spécifiquement avec l'enzyme topoisomérase I, qui détend le brin hélicoïdal de l'ADN en induisant des cassures réversibles à simple brin. L'irinotécan et son métabolite actif, le SN-38, se lient au complexe topoisomérase I-ADN et empêchent la réparation de ces cassures à simple brin.

L'irinotécan est le précurseur hydrosoluble du métabolite lipophile SN-38, qui est formé à partir de l'irinotécan principalement par l'intermédiaire des carboxylestérases hépatiques. Le métabolite SN-38 est environ 1 000 fois plus puissant que l'irinotécan en tant qu'inhibiteur de la topoisomérase I purifiée provenant de lignées de cellules tumorales d'êtres humains et de rongeurs. La contribution précise du SN-38 à l'activité de l'irinotécan chez l'être humain n'a pas été pleinement établie. L'irinotécan et le SN-38 existent sous forme de lactones actives et d'anions hydroxyacide inactifs. Un pH acide favorise la formation de lactones, alors qu'un pH alcalin favorise celle d'anions hydroxyacide.

Pharmacocinétique

Après une perfusion intraveineuse d'irinotécan chez l'être humain, le taux plasmatique de l'irinotécan décroît de façon multiexponentielle. Le tableau ci-dessous présente une récapitulation des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan et du SN-38 observées chez des patients souffrant d'un cancer métastatique du côlon et du rectum (dose de 125 ou de 340 mg/m²).

Tableau 9. Récapitulation des valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques (± écart-type) de l'irinotécan et du SN-38 observées chez des patients porteurs de tumeurs solides

	125 mg/m² (n=64)		340 mg/m² (n=6)	
	Irinotécan	SN-38	Irinotécan	SN-38
C_{max} (ng/mL)	1 660 ± 797	26,3 ± 11,9	3 392 ± 874	56.0 ± 28.2
ASC_{0-24} (ng•hr/mL)	10 200 ± 3 270	229 ± 108	20 604 ± 6 027	474 ± 245
$t_{1/2}$ (hr)	5,8* ± 0,7	10,4* ± 3,1	11,7† ± 1,0	21,0† ± 4,3
V_{surf} (L/m²)	110 ± 48,5	-	234 ± 69,6	-
CL (L/hr/m²)	13,3 ± 6,01	-	13,9 ± 4,00	-

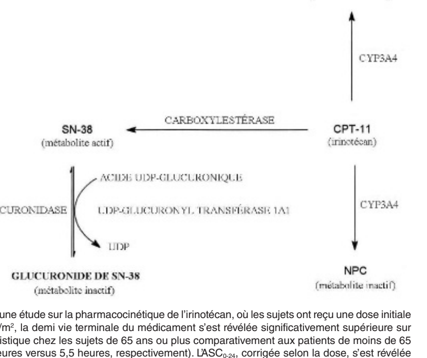
C_{max} : Concentration plasmatique maximale
ASC_{0-24} : Aire sous la courbe de la concentration plasmatique de 0 à 24 heures après la perfusion
$t_{1/2}$: Demi vie d'élimination terminale
V_{surf} : Volume de distribution en phase d'élimination terminale
CL : Clairance corporelle totale
* : Échantillons de plasma prélevés pendant 24 heures suivant la fin de la perfusion de 90 minutes
† : Échantillons de plasma prélevés pendant 48 heures suivant la fin de la perfusion de 90 minutes. En raison de la période de prélèvement plus longue, ces valeurs illustrent de façon plus exacte les demi-vies terminales d'élimination de l'irinotécan et du SN-38.

Dans l'intervalle posologique recommandé allant de 50 à 350 mg/m², l'ASC de l'irinotécan augmente de façon linéaire avec la dose. L'ASC du SN-38 augmente moins que proportionnellement avec la dose. Le pourcentage de liaison de l'irinotécan aux protéines plasmatiques est modéré (de 30 à 68 %). Le SN-38 se lie aux protéines plasmatiques chez l'être humain dans une proportion de 95 %, principalement à l'albumine.

Le devenir de toute la dose d'irinotécan administrée chez l'être humain n'est pas totalement connu. La biotransformation de l'irinotécan en SN-38 dépend essentiellement des carboxylestérases hépatiques. Ensuite, le SN-38 subit une conjugaison par l'UDP-glucuronyl transférase 1A1 (UGT1A1) pour former un glucuronide (glucuronide de SN-38). L'activité enzymatique de l'UGT1A1 est réduite chez les personnes présentant certains polymorphismes génétiques, comme UGT1A1*28. Environ 10 % de la population nord-américaine est homozygote pour l'allèle UGT1A1*28 (aussi appelé UGT1A1 7/7).

Au cours d'une étude prospective, durant laquelle l'irinotécan a été administré en monothérapie (350 mg/m²), une fois toutes les 3 semaines, les patients homozygotes pour l'allèle UGT1A1*28 (UGT1A1 7/7) ont eu des expositions générales plus élevées au SN-38 que ceux qui étaient homozygotes pour l'allèle sauvage (UGT1A1*1/*1) (voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil circulatoire et EFFETS INDÉSIRABLES, Troubles sanguins). L'excrétion urinaire de l'irinotécan (de 11 à 20 %), du SN-38 (< 1 %) et du glucuronide de SN-38 (3 %) est faible.

L'irinotécan est oxydé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) pour former 2 métabolites relativement inactifs : l'APC (7-éthyl-l0-[4-N-(5-acide aminopentanoïque)-l-pipéridino] carbonyloxycamptothécine) et la NPC (7-éthyl-l0-(4 amino-1-pipéridino) carbonyloxycamptothécine), un métabolite moins important (voir le schéma ci-dessous).



Au cours d'une étude sur la pharmacocinétique de l'irinotécan, où les sujets ont reçu une dose initiale de 125 mg/m², la demi vie terminale du médicament s'est révélée significativement supérieure sur le plan statistique chez les sujets de 65 ans ou plus comparativement aux patients de moins de 65 ans (6,0 heures versus 5,5 heures, respectivement). L'ASC_{0-24}, corrigée selon la dose, s'est révélée supérieure de 14,8 % et la C_{max} de 11,3 %, alors que la clairance s'est révélée inférieure de 17,5 % chez les sujets de 65 ans ou plus, comparativement aux patients de moins de 65 ans. En outre, l'ASC_{0-24} du SN-38 corrigée selon la dose s'est révélée supérieure de 11,2 % chez les sujets de 65 ans ou plus, comparativement aux patients de moins de 65 ans, mais cette différence n'était pas statistiquement significative.

Dans une autre étude sur la pharmacocinétique menée en mode prospectif pour évaluer la toxicité de l'irinotécan en fonction de l'âge, aucune différence statistiquement significative n'a été décelée en ce qui a trait aux paramètres pharmacocinétiques de l'irinotécan entre les sujets de 65 ans ou plus et ceux de moins de 65 ans, après l'administration d'une seule dose de 125 mg/m². La C_{max} et l'ASC_{0-24} de l'irinotécan mesurées chez les patients de 65 ans ou plus se sont révélées inférieures de 0,7 % et de 0,3 %, respectivement, à celles mesurées chez les patients de moins de 65 ans. Chez les patients de 65 ans ou plus, la C_{max} et l'ASC_{0-24} du SN-38 se sont révélées inférieure de 1,8 % et supérieure de 0,8 %, respectivement, à celles mesurées chez les moins de 65 ans, alors que la C_{max} et l'ASC_{0-24} du SN-38 glucuronoconjugué se sont révélées inférieures de 1,0 % et de 3,1 %, respectivement, à celles mesurées chez les patients de moins de 65 ans.

Rien n'explique ces résultats contradictoires entre les 2 études. Il est conseillé cependant d'user d'une prudence particulière en clinique quand on administre de l'irinotécan aux personnes âgées étant donné que parmi ce groupe d'âge, les effets toxiques du médicament risquent d'être moins bien tolérés. Voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et EFFETS INDÉSIRABLES – Aperçu des effets indésirables du médicament.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale

L'influence de l'insuffisance rénale sur le comportement pharmacocinétique de l'irinotécan n'a pas été officiellement étudiée.

Insuffisance hépatique

La clairance de l'irinotécan est réduite chez les patients dont la fonction hépatique est altérée, alors que l'exposition relative au métabolite actif SN-38 est accrue. L'intensité de ces effets est proportionnelle au degré d'insuffisance hépatique, tel qu'il est mesuré par les élévations des concentrations sériques de bilirubine totale et de transaminases (voir les rubriques POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Sexe

On n'a pas noté d'influence cliniquement importante liée au sexe sur le comportement pharmacocinétique de l'irinotécan; l'influence de l'appartenance ethnique n'a pas été étudiée.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante contrôlée allant de 15 à 30 °C, à l'abri de la lumière. Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION est offert en fiole de polypropylène de couleur ambrée ou en fiole de verre ambrée, sous emballage-coque pour éviter qu'elle ne se brise. Il est recommandé de conserver la fiole dans la boîte jusqu'au moment de l'utilisation. Il faut inspecter la fiole de verre du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION pour s'assurer qu'elle n'est pas endommagée ou qu'elle ne coule pas avant de la retirer de son emballage. Si la fiole semble brisée ou si elle fuit, ne pas ouvrir l'emballage-coque. Incinérer l'emballage sans l'ouvrir.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Comme pour les autres agents anticancéreux potentiellement toxiques, il faut faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation de solutions pour perfusion contenant du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION. La préparation du CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION doit s'effectuer dans une hotte à flux laminaire vertical. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes de sécurité et des vêtements de protection. Si la solution de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION entre en contact avec la peau, se laver la peau immédiatement et abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau. Tous les déchets ayant été en contact avec le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION doivent être triés, placés dans un contenant hermétique et incinérés de façon appropriée.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION est offert sous forme de solution aqueuse, transparente, jaune pâle et stérile. Le CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION est offert en fioles à usage unique dans les formats suivants :

500 mg dans 25 mL de solution (1 fiole par carton)
300 mg dans 15 mL de solution (1 fiole par carton)
100 mg dans 5 mL de solution (1 fiole par carton)
40 mg dans 2 mL de solution (1 fiole par carton)

Un mL de solution contient 20 mg de CHLORHYDRATE D'IRINOTÉCAN POUR INJECTION, 45 mg de sorbitol, 0,9 mg d'acide lactique et de l'eau pour injection. Le pH peut être ajusté à une valeur située entre 3,0 et 3,8 avec de l'hydroxyde de sodium et/ou de l'acide chlorhydrique.

NOTE : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR dépliant disponible sur demande en communiquant avec le fabricant .

Alveda Pharmaceuticals Inc.
21 Avenue St. Clair est, suite 1100
Toronto (Ontario) M4T 1L9
1-800-656-0793
Ce feuillet a été préparé par Alveda Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : le 16 juin 2014

Trademark creative communications

CLIENT	ALVEDA PHARMA	COLOURS	K
PROJECT NO.	1325-13	TRIM	270 X 700 MM
ISSUED	25/09/13	BLEED	
CODE REF		DIELINE	GP PHARMA
FILE NAME	ALV_IRINOTECAN_INSERT	ARTIST	MD

IRINOTENCAN INSERT
MODIFIED 13/01/15
v1.4

APPROVED & PROCEED — SIGNATURE
AMEND & RESUBMIT — DATE