

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYCAMTIN 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate) avec un surremplissage de 10 %.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre jaune clair à verdâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement :

- du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou plusieurs lignes de chimiothérapie.
- du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée (voir rubrique 5.1).

Topotécan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

L'utilisation du topotécan doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique et ne peut être administré que sous contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la chimiothérapie (voir rubrique 6.6).

Topotécan doit être reconstitué puis dilué avant administration (voir rubrique 6.6).

Posologie

Lors de l'association avec le cisplatine, le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine doit être consulté.

Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ et un taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

Carcinome de l'ovaire et cancer du poumon à petites cellules

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de 1,5 mg/m² de surface corporelle/jour administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant cinq jours consécutifs, avec un intervalle de trois semaines entre le début de chaque cure. Si le traitement est bien toléré, il pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Posologie ultérieure

Topotécan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $\leq 1 \times 10^9/l$, celui des plaquettes $\leq 100 \times 10^9/l$ et si le taux d'hémoglobine est ≤ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patients ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de 0,25 mg/m²/jour pour obtenir 1,25 mg/m²/jour (voire une réduction ultérieure à 1,0 mg/m²/jour si nécessaire).

On doit également réduire les doses si le nombre de plaquettes est inférieur à $25 \times 10^9/l$. Au cours des essais cliniques lorsque la dose avait été réduite à 1,0 mg/m² et qu'une nouvelle réduction de la dose était nécessaire pour contrôler les effets indésirables, l'administration de topotécan a été arrêtée.

Carcinome du col de l'utérus

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de 0,75 mg/m²/jour administrée en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes du jour J1 à J3. Le cisplatine est administré en perfusion intraveineuse à J1 à la dose de 50 mg/m²/jour, après la dose de topotécan. Ce protocole de traitement est répété tous les 21 jours pendant six cures ou jusqu'à progression de la maladie.

Posologie ultérieure

Topotécan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9/l$, le nombre des plaquettes est $< 100 \times 10^9/l$ et le taux d'hémoglobine est < 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patientes ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être diminuée de 20 %, soit 0,60 mg/m²/jour pour les cures suivantes (voire une réduction ultérieure à 0,45 mg/m²/jour si nécessaire).

Il est recommandé de réduire la dose de la même manière si le nombre de plaquettes est $< 25 \times 10^9/l$.

Posologie chez les patients insuffisants rénaux

Monothérapie (carcinome de l'ovaire et cancer du poumon à petites cellules)

Il n'y a pas suffisamment de données disponibles pour recommander une dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min. Les données disponibles indiquent que la dose doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. La dose recommandée de topotécan en monothérapie pour les patients ayant un carcinome de l'ovaire ou un carcinome pulmonaire à petites cellules dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 39 ml/min, est de 0,75 mg/m²/jour pendant cinq jours consécutifs.

Traitement en association (carcinome du col de l'utérus)

Dans les essais cliniques réalisés avec topotécan associé au cisplatine pour le traitement du cancer du col de l'utérus, le traitement n'a été débuté que chez des patientes ayant une créatininémie \leq à 1,5 mg/dl. Si, pendant le traitement associant topotécan/cisplatine la créatininémie excède 1,5 mg/dl, il est recommandé de consulter le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour toute éventuelle réduction de dose / poursuite du traitement. Si le cisplatine est interrompu, les données concernant la poursuite du topotécan en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sont insuffisantes.

Population pédiatrique

Les données chez l'enfant sont limitées, c'est pourquoi aucune recommandation de traitement par HYCAMTIN dans la population pédiatrique ne peut être apportée (voir rubriques 5.1 et 5.2).

4.3 Contre-indications

HYCAMTIN est contre-indiqué en cas :

- d'antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- d'allaitement (voir rubrique 4.6),
- de myélosuppression sévère antérieure au début de la première cure avec un nombre de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ et/ou de plaquettes $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La toxicité hématologique est liée à la dose et l'hémogramme complet incluant les plaquettes doit être surveillé régulièrement (voir rubrique 4.2).

Comme avec d'autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une myélosuppression sévère. Une myélosuppression conduisant à des sepsis et des décès liés à des sepsis ont été rapportés chez des patients traités par topotécan (voir rubrique 4.8).

Les neutropénies induites par le topotécan peuvent être à l'origine de colites neutropéniques. Des colites neutropéniques d'évolution fatale ont été rapportées au cours d'essais cliniques réalisés avec le topotécan. Une colite neutropénique doit être suspectée chez les patients présentant une fièvre, une neutropénie et des douleurs abdominales évocatrices de cette pathologie.

Le topotécan a été associé à des cas de pathologie pulmonaire interstitielle, certaines ayant eu une évolution fatale (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent : antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, cancer du poumon, irradiations thoraciques et prise de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une pathologie pulmonaire interstitielle (par exemple toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie), et le topotécan doit être arrêté si un nouveau diagnostic de pathologie pulmonaire interstitielle est confirmé.

Le topotécan seul et le topotécan en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte lors de la prescription d'HYCAMTIN, par exemple dans le cas où l'on envisage de traiter des patients présentant un risque accru de saignement de la tumeur.

Comme attendu, les patients avec un faible indice de performance ($PS > 1$) ont un taux de réponse plus faible et une incidence plus élevée de complications, telles qu'une fièvre, une infection et un sepsis (voir rubrique 4.8). Une évaluation précise de l'indice de performance au moment où le traitement est administré est importante, afin de s'assurer que l'état des patients ne s'est pas dégradé en indice de performance 3.

Les données sur l'utilisation de topotécan chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) ou une insuffisance hépatique grave (bilirubinémie ≥ 10 mg/dl) dues à une cirrhose sont insuffisantes. Il n'est pas recommandé d'utiliser topotécan chez ces patients.

Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie comprise entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu une dose de topotécan par voie intraveineuse de 1,5 mg/m² pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients.

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

Aucune étude de pharmacocinétique d'interaction *in vivo* chez l'homme n'a été réalisée.

Le topotécan n'inhibe pas chez l'homme les enzymes P450 (voir rubrique 5.2). Au cours d'une étude de population avec la forme intraveineuse, la pharmacocinétique du topotécan total (forme active et inactive) ne semble pas avoir été significativement modifiée par l'association au granisétron, à l'ondansétron, à la morphine ou aux corticostéroïdes.

Lorsque le topotécan est utilisé en association avec d'autres produits de chimiothérapie, les doses de chacun de ces médicaments peuvent être réduites afin d'améliorer leur tolérance. Cependant, il existe une interaction distincte et séquence-dépendante en cas d'association à des dérivés du platine. Cette interaction dépend du jour d'administration du dérivé du platine : jour 1 ou jour 5 de l'administration du topotécan. Si le cisplatine ou le carboplatine est donné au premier jour d'administration du topotécan, une dose plus faible de chacun des produits doit être administrée afin d'améliorer la tolérance, en comparaison avec la dose de chacun des produits qui doit être donnée si le dérivé du platine est administré le 5^{ème} jour de l'administration du topotécan.

Lorsque le topotécan (0,75 mg/m²/jour pendant 5 jours consécutifs) et cisplatine (60 mg/m²/jour à J1) ont été administrés à 13 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, une légère augmentation de l'ASC (12 %, n=9) et de la C_{max} (23 %, n=11) a été observée à J5. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, des méthodes de contraception efficaces doivent être conseillées lorsque l'un des partenaires est traité par topotécan.

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les études précliniques ont montré que le topotécan est responsable de malformations et de mortalité embryon-fœtale (voir rubrique 5.3). Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une souffrance fœtale et il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse durant le traitement par le topotécan.

Grossesse

Si le topotécan est utilisé durant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte durant le traitement par le topotécan, elle doit être avertie des dangers probables pour le fœtus.

Allaitement

Topotécan est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). En l'absence de données relatives au passage du topotécan dans le lait maternel humain, l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement.

Fécondité

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3). Cependant, comme d'autres produits cytotoxiques, topotécan est génotoxique et des effets sur la fertilité, y compris la fertilité masculine, ne peuvent être exclus.

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

Aucune étude n'a été conduite sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, au cas où une fatigue ou une asthénie persiste, l'attention doit être attirée sur les risques liés à la conduite ou à l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Au cours des études de recherche de dose portant sur 523 patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire et 631 patients en rechute d'un cancer du poumon à petites cellules, la toxicité hématologique du topotécan en monothérapie a été dose limitante. La toxicité était prévisible et réversible. Il n'y avait pas de signes de toxicité cumulative hématologique ou non-hématologique.

Lors des essais cliniques réalisés chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus, le profil de tolérance du topotécan co-administré avec le cisplatine a été comparable à celui observé avec le topotécan en monothérapie. La toxicité hématologique globale a été inférieure chez les patientes traitées par l'association topotécan + cisplatine par rapport à celles traitées par topotécan en monothérapie, mais supérieure à celle observée avec cisplatine seul.

Des événements indésirables supplémentaires ont été observés lorsque topotécan a été associé au cisplatine. Cependant, ces événements ont été observés avec le cisplatine en monothérapie et n'ont pas été attribuables au topotécan. Le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine doit être consulté pour la liste complète des effets indésirables relatifs à son utilisation.

Les données de tolérance du topotécan en monothérapie sont présentées ci-dessous.

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue (à partir de tous les effets indésirables rapportés). Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés et non connu (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : neutropénie fébrile, neutropénie (voir Affections gastro-intestinales), thrombocytopénie, anémie, leucopénie

Fréquent : pancytopénie

Fréquence indéterminée : saignements sévères (associés à la thrombocytopénie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : pathologie pulmonaire interstitielle (dont certains cas d'évolution fatale)

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées (tous ces effets indésirables peuvent être sévères), constipation, douleurs abdominales¹, mucites

¹Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : alopecie

Fréquent : prurit

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : anorexie (qui peut être sévère)

Infections et infestations

Très fréquent : infection

Fréquent : sepsis²

²Des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités avec topotécan (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fièvre, asthénie, fatigue

Fréquent : malaise

Très rare : extravasation³

³Une extravasation a été très rarement rapportée. Les réactions se sont avérées légères et n'ont généralement pas nécessité de traitement spécifique

Affections du système immunitaire

Fréquent : réaction d'hypersensibilité, dont rash

Rare : réaction anaphylactique, angioedème, urticaire

Affections hépatobiliaires

Fréquent : hyperbilirubinémie

Les effets indésirables listés ci-dessus peuvent potentiellement se produire à une fréquence plus élevée chez les patients ayant un faible indice de performance (voir rubrique 4.4).

Les fréquences associées aux effets indésirables hématologiques ou non-hématologiques décrits ci-dessous sont issus de rapports d'effets indésirables considérés liés ou possiblement liés au traitement par topotécan.

Hématologiques

Neutropénie : sévère (nombre de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) observée chez 55 % des patients durant la première cure et avec une durée \geq sept jours dans 20 % des cas et chez 77 % des patients au total (39 % des cures). Associées à une neutropénie sévère, une fièvre ou une infection sont survenues chez 16 % des patients durant la première cure et chez 23 % des patients au total (6 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une neutropénie sévère a été de neuf jours et la durée médiane de sept jours. La neutropénie sévère a duré plus de sept jours dans 11 % de l'ensemble des cures. Parmi les patients traités au cours des études cliniques (incluant les patients avec une neutropénie sévère et ceux sans neutropénie sévère), 11 % (4 % des cures) ont développé une fièvre et 26 % (9 % des cures) ont développé une infection. De plus, 5 % de l'ensemble des patients traités (1 % des cures) ont développé un syndrome septique (voir rubrique 4.4).

Thrombocytopénie : sévère (nombre de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (8 % des cures) ; modérée (nombre de plaquettes entre $25 \times 10^9/l$ et $50 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (15 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une thrombocytopénie sévère a été de 15 jours et la durée médiane de cinq jours. Une transfusion de plaquettes a été nécessaire dans 4 % des cures. Des cas de séquelles significatives liées à la thrombocytopénie incluant des décès dus à des saignements de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.

Anémie : modérée à sévère ($Hb \leq 8,0$ g/dl) chez 37 % des patients (14 % des cures). 52 % des patients (21 % des cures) ont reçu une transfusion de globules rouges.

Non-hématologiques

Les effets non-hématologiques le plus souvent rapportés ont été d'ordre gastro-intestinal tels que nausées (52 %), vomissements (32 %) et diarrhées (18 %), constipation (9 %) et mucites (14 %). La fréquence des nausées, des vomissements, des diarrhées et des mucites sévères (grade 3 ou 4) a été respectivement de 4 - 3 - 2 et 1 %.

Des douleurs abdominales bénignes ont aussi été rapportées chez 4 % des patients.

Il a été observé une fatigue chez environ 25 % des patients et une asthénie chez environ 16 % d'entre eux au cours de leur traitement par topotécan. La fréquence des fatigues et asthénies sévères (grade 3 ou 4) a été respectivement de 3 % et 3 %.

Une alopecie totale ou prononcée a été observée chez 30 % des patients et une alopecie partielle, chez 15 % d'entre eux.

D'autres manifestations sévères à type d'anorexie (12 %), de malaise (3 %) et d'hyperbilirubinémie (1 %) liées ou possiblement liées au traitement par topotécan ont été observées.

Des réactions d'hypersensibilité incluant rash, urticaire, angio-oedème et réactions anaphylactiques ont été rarement rapportées. Dans les études cliniques, un rash a été rapporté chez 4 % des patients et un prurit chez 1,5 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés chez des patients traités par topotécan administré par voie intraveineuse (jusqu'à 10 fois la dose recommandée) ou sous forme de gélules (jusqu'à 5 fois la dose recommandée). Les signes et symptômes observés lors d'un surdosage étaient similaires aux effets indésirables associés au topotécan (voir rubrique 4.8). Les complications principales d'un surdosage sont une myélosuppression et une mucite. De plus, des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés lors de surdosage en topotécan administré par voie intraveineuse.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage en topotécan. Toute prise en charge complémentaire doit être définie en fonction du tableau clinique ou des recommandations des centres antipoisons, lorsqu'elles sont disponibles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Autre agent antinéoplasique: code ATC : L01XX17

L'activité anti-tumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topoisomérase I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Topotécan inhibe la topoisomérase I en stabilisant le complexe covalent enzyme/ADN (ayant une cassure monobrin), étape intermédiaire du mécanisme catalytique. L'inhibition de la topoisomérase I par topotécan se traduit au niveau cellulaire par l'induction de lésions simple-brin de l'ADN.

Cancer de l'ovaire en rechute

Dans une étude comparant topotécan au paclitaxel chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire et pré-traitées par une chimiothérapie à base de platine (n = 112 et 114 respectivement), les taux de réponse (IC 95 %) ont été de 20,5 % (13 %, 28 %) contre 14 % (8 %, 20 %) et le temps de progression médian de 19 semaines avec topotécan contre 15 semaines avec paclitaxel (test du log-rank 0,7 [0,6-1,0]). La survie globale médiane a été de 62 semaines pour topotécan contre 53 semaines pour paclitaxel (test du log-rank 9,0 [0,6-1,3]).

Le taux de réponse pour la totalité des études sur le cancer de l'ovaire (n = 392, tous précédemment traités avec cisplatine ou cisplatine et paclitaxel) a été de 16 %. Dans les études cliniques, le temps médian de réponse a été de 7,6-11,6 semaines. Chez les patientes réfractaires ou ayant rechuté dans les 3 mois suivant le traitement par cisplatine (n = 186), le taux de réponse a été de 10 %.

Ces données doivent être évaluées en tenant compte du profil de tolérance global de ces médicaments, et en particulier de la toxicité hématologique élevée (voir rubrique 4.8).

Une analyse rétrospective complémentaire a été conduite chez 523 patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire. Quarante sept réponses complètes et partielles ont été observées, dont 13 obtenues au cours des cycles 5 et 6, et 3 obtenues après. Pour les patientes ayant reçu plus de 6 cycles, 91 % ont terminé l'étude comme prévu ou ont été traitées jusqu'à progression de la maladie avec seulement 3 % de sorties d'essai pour effets indésirables.

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

Une étude clinique de phase III (Etude 478) a évalué l'utilisation d'un traitement symptomatique adapté (Best Supportive Care, BSC) seul (n=70) ou associé au topotécan oral (n=71) chez des patients en rechute après un traitement de première ligne (délai de progression – Time to progression, TTP- médian après traitement de première ligne : 84 jours pour topotécan oral + BSC ; 90 jours pour BSC seul) lorsque la réintroduction de la première ligne de chimiothérapie intraveineuse n'était pas appropriée. Le groupe topotécan oral + BSC présentait une amélioration significative de la survie globale comparé au groupe BSC seul (Log-rank p=0,0104). Le hazard ratio non ajusté du groupe topotécan oral + BSC comparé au groupe BSC seul était de 0,64 (95% IC : 0,45 – 0,90).

Le temps de survie médian chez les patients traités avec topotécan+ BSC a été de 25,9 semaines (IC 95 % : 18,3 - 31,6) alors que chez les patients recevant uniquement le BSC, le temps de survie médian a été de 13,9 semaines (IC 95 % : 11,1 - 18,6) (p = 0,0104).

L'auto évaluation des symptômes des patients utilisant une évaluation ouverte montre une tendance à l'amélioration des symptômes avec le topotécan oral + BSC.

Une étude de phase II (Etude 065) et une étude de phase III (Etude 396) ont été menées pour évaluer l'efficacité du topotécan oral *versus* le topotécan intraveineux chez des patients en rechute depuis plus de 90 jours après la fin d'un premier traitement par chimiothérapie (voir tableau 1). Le topotécan oral et intraveineux montre une palliation des symptômes similaires chez les patients ayant un CPPC en rechute sensible et auto-évaluant leurs symptômes sur une échelle ouverte dans chacune de ces deux études.

Tableau 1. Résumé de la survie, du taux de réponse, et du temps de progression chez des patients atteints d'un CPPC et traités par HYCAMTIN oral ou HYCAMTIN intraveineux

	Etude 065		Etude 396	
	topotecan oral	topotecan intraveineux	topotecan oral	topotecan intraveineux
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Médiane de survie (semaines) (IC 95%)	32,3 (26,3 – 40,9)	25,1 (21,1 – 33,0)	33,0 (29,1 – 42,4)	35,0 (31,0 – 37,1)
Hazard ratio (IC 95%)	0,88 (0,59 – 1,31)		0,88 (0,7 – 1,11)	
Taux de réponse (%) (IC 95%)	23,1 (11,6 – 34,5)	14,8 (5,3 – 24,3)	18,3 (12,2 – 24,4)	21,9 (15,3 – 28,5)
Différence entre les taux de réponse (IC 95%)	8,3 (-6,6 – 23,1)		-3,6 (-12,6 – 5,5)	
Temps médian de progression (semaines) (IC 95%)	14,9 (8,3 – 21,3)	13,1 (11,6 – 18,3)	11,9 (9,7 – 14,1)	14,6 (13,3 – 18,9)
Hazard ratio (IC 95%)	0,90 (0,60 – 1,35)		1,21 (0,96 – 1,53)	

N = nombre total de patients traités.

IC = intervalle de confiance.

Dans un autre essai clinique de phase III randomisé comparant le topotécan IV au cyclophosphamide, adriamycine (doxorubicine) et vincristine (protocole CAV) chez les patients en rechute et sensibles à la première ligne de traitement, le taux de réponse global était de 24,3 % dans le groupe topotécan comparé à 18,3 % dans le groupe CAV. Le délai médian de progression était similaire dans les 2 groupes (13,3 semaines et 12,3 semaines respectivement). La médiane de survie pour les 2 groupes était de 25 et 24,7 semaines respectivement. Le risque relatif en terme de survie entre le topotécan IV et le protocole CAV était de 1,04 (IC 95 % : 0,78 – 1,40).

Le taux de réponse au topotécan dans l'ensemble des études sur le CPPC (n=480) pour les patients en rechute et sensibles à une première ligne de traitement était de 20,2 %. La médiane de survie était de 30,3 semaines (IC 95 % : 27,6 - 33,4).

Dans une population de patients réfractaires (ceux ne répondant pas à la première ligne de traitement), le taux de réponse au topotécan était de 4,0 %.

Carcinome du col de l'utérus

Dans un essai clinique randomisé comparatif de phase III réalisé par le « Gynaecological Oncology Group » (GOG 0179), l'association topotécan + cisplatine (n=147) a été comparée au cisplatine en monothérapie (n=146) chez les patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus de stade histologique IV-B confirmé, en rechute ou réfractaire qui ne relève pas d'un traitement curatif par chirurgie et/ou radiothérapie. L'association topotécan + cisplatine a montré un bénéfice statistiquement significatif sur la survie globale par rapport au cisplatine en monothérapie après ajustement pour analyses intermédiaires (Log-rank p =0,033).

Tableau 2. Résultats de l'étude GOG-0179

Population en intention de traiter (ITT)		
	cisplatine 50 mg/m² J.1 q21 d.	cisplatine 50 mg/m² J.1 + topotécan 0,75 mg/m² x3J q21
Survie (mois)	n = 146	n = 147
Médiane (IC 95%)	6,5 (5,8 – 8,8)	9,4 (7,9 – 11,9)
HR (IC 95%)	0,76 (0,59 -0,98)	
Log-rank p	0,033	
Patients sans chimioradiothérapie par cisplatine préalable		
	cisplatine	topotécan/cisplatine
Survie (mois)	n = 46	n = 44
Médiane (IC 95%)	8,8 (6,4 - 11,5)	15,7 (11,9 - 17,7)
HR (IC 95%)	0,51 (0,31 à 0,82)	
Patients avec chimioradiothérapie par cisplatine préalable		
	cisplatine	topotécan/cisplatine
Survie (mois)	n = 72	n = 69
Médiane (IC 95%)	5,9 (4,7 - 8,8)	7,9 (5,5 - 10,9)
HR (IC 95%)	0,85 (0,59 à 1,21)	

Chez les patientes (n=39) présentant des récurrences dans les 180 jours suivant la chimioradiothérapie avec cisplatine, la survie médiane pour le bras topotécan + cisplatine était de 4,6 mois (IC 95% : 2,6 à 6,1) contre 4,5 mois (IC 95% : 2,9 à 9,6) pour le bras cisplatine, avec un HR de 1,15 (0,59 à 2,23). Chez ces patientes (n=102) avec récurrence après 180 jours, la survie médiane pour le bras topotécan + cisplatine était de 9,9 mois (IC 95% : 7 à 12,6) contre 6,3 mois (IC 95% : 4,9 à 9,5) pour le bras cisplatine avec un HR de 0,75 (0,49 à 1,16).

Pédiatrie

Topotécan a été également évalué dans la population pédiatrique; cependant, seules des données limitées sur l'efficacité et la tolérance sont disponibles.

Dans un essai ouvert incluant des enfants (n = 108, tranche d'âge : nourrissons à 16 ans) atteints de tumeurs solides récidivantes ou en progression, topotécan a été administré à la dose initiale de 2,0 mg/m² en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours puis toutes les 3 semaines pendant une année au maximum selon la réponse observée. Les tumeurs étudiées étaient de type : sarcome d'Ewing/tumeur neuroectodermale primitive, neuroblastome, ostéoblastome, et rhabdomyosarcome. L'activité

antitumorale a été démontrée principalement chez les patients ayant un neuroblastome. Les toxicités de topotécan dans cette population pédiatrique atteinte de tumeurs solides en rechute ou réfractaires étaient semblables à celles observées préalablement chez les patients adultes. Dans cette étude, quarante six patients (43%) ont reçu du G-CSF sur 192 cures (42,1%); soixante cinq (60%) ont reçu des transfusions de concentré de globules rouges et cinquante (46%) des plaquettes sur 139 et 159 cures (30,5% et 34,9%) respectivement. En raison de la myelosuppression dose limitante, la Dose Maximale Tolérée (DMT) a été établie à 2,0 mg/m²/jour avec le G-CSF et 1,4 mg/m²/jour sans G-CSF dans une étude de pharmacocinétique dans une population pédiatrique atteinte de tumeurs réfractaires solides (voir rubrique 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une perfusion intraveineuse de topotécan de 30 minutes à des doses de 0,5 à 1,5 mg/m²/jour sur cinq jours, il a été démontré que topotécan a une clairance plasmatique élevée de 62 l/h (DS 22), correspondant à environ 2/3 du flux sanguin hépatique. Son volume de distribution était également important, près de 132 l (DS 57) et sa demi-vie relativement courte de 2 à 3 heures. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques n'a suggéré aucun changement de la pharmacocinétique pendant les 5 jours d'administration. L'aire sous la courbe (ASC) a augmenté à peu près proportionnellement à la dose. Il n'y a pas ou peu d'accumulation du topotécan lors de l'administration de doses répétées journalières et il n'a pas été mis en évidence de modification de la PK après administration de doses multiples. Les études pré cliniques indiquent une faible liaison du topotécan aux protéines plasmatiques (35%) et une distribution entre les cellules sanguines et le plasma assez homogène.

L'élimination du topotécan n'a été que partiellement étudiée chez l'homme. La voie principale de clairance du topotécan est l'hydrolyse du cycle lactone pour former un carboxylate à cycle ouvert.

La métabolisation représente moins de 10 % de l'élimination du topotécan. Un métabolite N-déméthylé, pour lequel une activité inférieure ou égale à la molécule mère a été montrée sur des modèles cellulaires, a été retrouvé dans les urines, le plasma et les fèces. Le rapport moyen des ASC métabolite/molécule mère était inférieur à 10 %, à la fois pour le topotécan total et le topotécan lactone. Un dérivé O-glucurono-conjugué du topotécan et du N-déméthyl-topotécan a été identifié dans l'urine.

La quantité totale de molécules apparentées au médicament retrouvées représente 71 à 76 % de la dose de topotécan administrée par voie IV sur 5 jours. Approximativement 51 % sont éliminés sous forme de topotécan total et 3 % sous forme de N-déméthyl-topotécan dans l'urine. L'élimination fécale du topotécan sous forme totale représente 18 % alors que l'élimination fécale du N-déméthyl-topotécan est de 1,7 %. Au total, le métabolite N-déméthylé représente en moyenne moins de 7 % (intervalle entre 4 et 9 %) de l'ensemble des molécules apparentées au médicament retrouvées dans l'urine et les fèces. Moins de 2 % du dérivé O-glucurono-conjugué du topotécan et O-glucurono-conjugué du N-déméthyl-topotécan sont retrouvés dans les urines.

Les données *in vitro* sur des microsomes hépatiques humain indiquent la présence d'une faible quantité de topotécan N-déméthylé. *In vitro*, topotécan n'a inhibé chez l'homme ni les enzymes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, ou CYP4A, ni les enzymes cytosoliques (la dihydropyrimidine ou la xanthine oxydase).

Lorsque topotécan est administré en association avec cisplatine (cisplatine à J1, topotécan de J1 à J5), la clairance du topotécan était diminuée à J5 par rapport à J1 (19,1 l/h/m² versus 21,3 l/h/m² [n = 9]) (voir rubrique 4.5).

La clairance plasmatique chez les patients ayant une insuffisance hépatique (bilirubinémie entre 1,5 et 10 mg/dl) a diminué jusqu'à 67 % par rapport au groupe témoin. La demi-vie du topotécan a augmenté d'environ 30 %, mais aucun changement du volume de distribution n'a été noté. La clairance plasmatique du topotécan total (formes active et inactive) chez l'insuffisant hépatique n'a diminué que d'environ 10 % par rapport aux patients du groupe témoin.

La clairance plasmatique chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine entre 41 et 60 ml/min) a diminué jusqu'à environ 67 % par rapport aux patients du groupe témoin. Le volume de distribution a diminué légèrement, et par conséquent, la demi-vie n'a augmenté que de 14 %. Chez l'insuffisant rénal modéré, la clairance plasmatique du topotécan a été réduite à 34 % de la valeur du groupe témoin. La demi-vie moyenne est passée de 1,9 à 4,9 heures.

Au cours d'une étude de population, un certain nombre de facteurs dont l'âge, le poids et l'ascite n'ont pas eu d'effet significatif sur la clairance du topotécan total (formes active et inactive).

Pédiatrie

La pharmacocinétique du topotécan administré en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours a été évaluée dans deux études. Une étude incluait des doses allant de 1,4 mg/m² à 2,4 mg/m² chez des enfants (âgés de 2 à 12 ans, n = 18), des adolescents (âgés de 12 à 16 ans, n = 9), et des jeunes adultes (âgés de 16 à 21 ans, n = 9) atteints de tumeurs solides réfractaires. La seconde étude incluait des doses allant de 2,0 mg/m² à 5,2 mg/m² chez des enfants (n = 8), des adolescents (n = 3), et des jeunes adultes (n = 3) atteints de leucémie. Dans ces études, il n'y avait aucune différence apparente concernant la pharmacocinétique du topotécan observée chez les enfants, les adolescents, et les jeunes adultes atteints d'une tumeur solide ou d'une leucémie, mais ces données sont trop limitées pour en tirer des conclusions précises.

5.3 Données de sécurité précliniques

Topotécan, de par son mécanisme d'action, s'est montré génotoxique *in vitro* lors des tests sur cellules de mammifères (cellules de lymphome de souris et lymphocytes humains) et *in vivo* sur les cellules de la moelle osseuse de souris. Topotécan s'est également révélé embryotoxique et foetotoxique lorsqu'il est administré chez le rat et le lapin.

Dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat avec le topotécan, il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité mâles et ou femelle ; cependant, chez les femelles, une ovulation multiple et une légère augmentation de la perte pré-implantatoire ont été observées.

Le potentiel carcinogène du topotécan n'a pas été étudié.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide tartrique (E334)
Mannitol (E421)
Acide chlorhydrique (E507)
Hydroxyde de sodium

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

6.3 Durée de conservation

Flacons :
3 ans.

Solutions reconstituées et diluées :

Le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution car il ne contient aucun agent conservateur antibactérien. Si la reconstitution et la dilution sont pratiquées dans des conditions d'aseptie stricte (par exemple sous hotte à flux laminaire) le produit peut être utilisé (perfusion comprise) dans les 12 heures à température ambiante, ou dans les 24 heures s'il est stocké à une température comprise entre 2 et 8°C après la première ponction dans le flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de protéger ce médicament de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

HYCAMTIN 1 mg est disponible en flacon de 5 ml en verre type I avec bouchon en caoutchouc de butyle de couleur grise de 13 mm, scellée par une capsule aluminium de 13 mm recouverte par une capsule de plastique déchirable.

HYCAMTIN 1 mg est disponible en boîte de 1 flacon et 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination.

Les flacons d'HYCAMTIN 1 mg doivent être reconstitués avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables. Puisque HYCAMTIN contient un surdosage de 10 %, la solution reconstituée, limpide, est de couleur jaune à jaune vert et contient 1 mg de topotécan par ml. Le volume approprié de solution reconstituée doit être dilué dans une solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium 0,9 % m/V ou une solution pour perfusion intraveineuse de glucose 5 % m/V afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 microgrammes/ml.

Les procédures habituelles pour la manipulation correcte et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être adoptées, c'est-à-dire :

- formation du personnel pour la reconstitution de la solution,
- pas de manipulation du médicament par des employées enceintes,
- lors de la reconstitution du médicament, le personnel doit porter des vêtements protecteurs y compris un masque, des lunettes protectrices et des gants,
- tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, dont les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinéré à température élevée. Les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau,
- en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Flacons de 1 mg :

5 flacons EU/1/96/027/004

1 flaconEU/1/96/027/005

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

Date de première autorisation : 12/11/1996

Date du dernier renouvellement : 13/11/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre jaune clair à verdâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement :

- du carcinome métastatique de l'ovaire après échec d'une première ou plusieurs lignes de chimiothérapie.
- du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute lorsque la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée (voir rubrique 5.1).

Topotécan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un carcinome du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IV-B de la maladie. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, il est nécessaire de respecter un intervalle libre de traitement suffisant afin de justifier un traitement par l'association (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

L'utilisation du topotécan doit être réservée aux unités spécialisées dans l'administration de chimiothérapie cytotoxique et ne peut être administré que sous contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la chimiothérapie (voir rubrique 6.6).

Topotécan doit être reconstitué puis dilué avant administration (voir rubrique 6.6).

Posologie

Lors de l'association avec le cisplatine, le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine doit être consulté.

Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ et un taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

Carcinome de l'ovaire et cancer du poumon à petites cellules

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de 1,5 mg/m² de surface corporelle/jour administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant cinq jours consécutifs, avec un intervalle de trois semaines entre le début de chaque cure. Si le traitement est bien toléré, il pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Posologie ultérieure

Topotécan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $\leq 1 \times 10^9/l$, celui des plaquettes $\leq 100 \times 10^9/l$ et si le taux d'hémoglobine est ≤ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patients ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à une fièvre ou une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de 0,25 mg/m²/jour pour obtenir 1,25 mg/m²/jour (voire une réduction ultérieure à 1,0 mg/m²/jour si nécessaire).

On doit également réduire les doses si le nombre de plaquettes est inférieur à $25 \times 10^9/l$. Au cours des essais cliniques lorsque la dose avait été réduite à 1,0 mg/m² et qu'une nouvelle réduction de la dose était nécessaire pour contrôler les effets indésirables, l'administration de topotécan a été arrêtée.

Carcinome du col de l'utérus

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de 0,75 mg/m²/jour administrée en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes du jour J1 à J3. Le cisplatine est administré en perfusion intraveineuse à J1 à la dose de 50 mg/m²/jour, après la dose de topotécan. Ce protocole de traitement est répété tous les 21 jours pendant six cures ou jusqu'à progression de la maladie.

Posologie ultérieure

Topotécan ne doit pas être réadministré si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9/l$, le nombre des plaquettes est $< 100 \times 10^9/l$ et le taux d'hémoglobine est < 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patientes ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être diminuée de 20 %, soit 0,60 mg/m²/jour, pour les cures suivantes (voire une réduction ultérieure à 0,45 mg/m²/jour si nécessaire).

Il est recommandé de réduire la dose de la même manière si le nombre de plaquettes est $< 25 \times 10^9/l$.

Posologie chez les patients insuffisants rénaux

Monothérapie (carcinome de l'ovaire et cancer du poumon à petites cellules)

Il n'y a pas suffisamment de données disponibles pour recommander une dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min. Les données disponibles indiquent que la dose doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. La dose recommandée de topotécan en monothérapie pour les patients ayant un carcinome de l'ovaire ou un carcinome pulmonaire à petites cellules dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 39 ml/min, est de $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant cinq jours consécutifs.

Traitement en association (carcinome du col de l'utérus)

Dans les essais cliniques réalisés avec topotécan associé au cisplatine pour le traitement du cancer du col de l'utérus, le traitement n'a été débuté que chez des patientes ayant une créatininémie \leq à $1,5 \text{ mg/dl}$. Si, pendant le traitement associant topotécan/cisplatine la créatininémie excède $1,5 \text{ mg/dl}$, il est recommandé de consulter le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour toute éventuelle réduction de dose / poursuite du traitement. Si le cisplatine est interrompu, les données concernant la poursuite du topotécan en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sont insuffisantes.

Population pédiatrique

Les données chez l'enfant sont limitées, c'est pourquoi aucune recommandation de traitement par HYCAMTIN dans la population pédiatrique ne peut être apportée (voir rubriques 5.1 et 5.2).

4.3 Contre-indications

HYCAMTIN est contre-indiqué en cas :

- d'antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- d'allaitement (voir rubrique 4.6),
- de myélosuppression sévère antérieure au début de la première cure avec un nombre de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ et/ou de plaquettes $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La toxicité hématologique est liée à la dose et l'hémogramme complet incluant les plaquettes doit être surveillé régulièrement (voir rubrique 4.2).

Comme avec d'autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une myélosuppression sévère. Une myélosuppression conduisant à des sepsis et des décès liés à des sepsis ont été rapportés chez des patients traités par topotécan (voir rubrique 4.8).

Les neutropénies induites par le topotécan peuvent être à l'origine de colites neutropéniques. Des colites neutropéniques d'évolution fatale ont été rapportées au cours d'essais cliniques réalisés avec le topotécan. Une colite neutropénique doit être suspectée chez les patients présentant une fièvre, une neutropénie et des douleurs abdominales évocatrices de cette pathologie.

Le topotécan a été associé à des cas de pathologie pulmonaire interstitielle, certaines ayant eu une évolution fatale (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent : antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, cancer du poumon, irradiations thoraciques et prise de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une pathologie pulmonaire interstitielle (par exemple toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie), et le topotécan doit être arrêté si un nouveau diagnostic de pathologie pulmonaire interstitielle est confirmé.

Le topotécan seul et le topotécan en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte lors de la prescription d'HYCAMTIN, par exemple dans le cas où l'on envisage de traiter des patients présentant un risque accru de saignement de la tumeur.

Comme attendu, les patients avec un faible indice de performance (PS > 1) ont un taux de réponse plus faible et une incidence plus élevée de complications, telles qu'une fièvre, une infection et un sepsis (voir rubrique 4.8). Une évaluation précise de l'indice de performance au moment où le traitement est administré est importante, afin de s'assurer que l'état des patients ne s'est pas dégradé en indice de performance 3.

Les données sur l'utilisation de topotécan chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) ou une insuffisance hépatique grave (bilirubinémie \geq 10 mg/dl) dues à une cirrhose sont insuffisantes. Il n'est pas recommandé d'utiliser topotécan chez ces patients.

Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie comprise entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu une dose de topotécan par voie intraveineuse de 1,5 mg/m² pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients.

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

Aucune étude de pharmacocinétique d'interaction *in vivo* chez l'homme n'a été réalisée.

Le topotécan n'inhibe pas chez l'homme les enzymes P450 (voir rubrique 5.2). Au cours d'une étude de population avec la forme intraveineuse, la pharmacocinétique du topotécan total (formes active et inactive) ne semble pas avoir été significativement modifiée par l'association au granisétron, à l'ondansétron, à la morphine ou aux corticostéroïdes.

Lorsque topotécan est utilisé en association avec d'autres produits de chimiothérapie, les doses de chacun de ces médicaments peuvent être réduites afin d'améliorer leur tolérance. Cependant, il existe une interaction distincte et séquence-dépendante en cas d'association à des dérivés du platine. Cette interaction dépend du jour d'administration du dérivé du platine : jour 1 ou jour 5 de l'administration du topotécan. Si le cisplatine ou le carboplatine est donné au premier jour d'administration du topotécan, une dose plus faible de chacun des produits doit être administrée afin d'améliorer la tolérance, en comparaison avec la dose de chacun des produits qui doit être donnée si le dérivé du platine est administré le 5^{ème} jour de l'administration du topotécan.

Lorsque le topotécan (0,75 mg/m²/jour pendant 5 jours consécutifs) et cisplatine (60 mg/m²/jour à J1) ont été administrés à 13 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, une légère augmentation de l'ASC (12 %, n=9) et de la C_{max} (23 %, n=11) a été observée à J5. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, des méthodes de contraception efficaces doivent être conseillées lorsque l'un des partenaires est traité par topotécan.

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les études précliniques ont montré que le topotécan est responsable de malformations et de mortalité embry-foetale (voir rubrique 5.3). Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une souffrance fœtale et il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse durant le traitement par le topotécan.

Grossesse

Si le topotécan est utilisé durant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte durant le traitement par le topotécan, elle doit être avertie des dangers probables pour le fœtus.

Allaitement

Topotécan est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). En l'absence de données relatives au passage du topotécan dans le lait maternel humain, l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement.

Fécondité

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3). Cependant, comme d'autres produits cytotoxiques, topotécan est génotoxique et des effets sur la fertilité, y compris la fertilité masculine, ne peuvent être exclus.

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

Aucune étude n'a été conduite sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, au cas où une fatigue ou une asthénie persiste, l'attention doit être attirée sur les risques liés à la conduite ou à l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Au cours des études de recherche de dose portant sur 523 patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire et 631 patients en rechute d'un cancer du poumon à petites cellules, la toxicité hématologique du topotécan en monothérapie a été dose limitante. La toxicité était prévisible et réversible. Il n'y avait pas de signes de toxicité cumulative hématologique ou non-hématologique.

Lors des essais cliniques réalisés chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus, le profil de tolérance du topotécan co-administré avec le cisplatine a été comparable à celui observé avec le topotécan en monothérapie. La toxicité hématologique globale a été inférieure chez les patientes traitées par l'association topotécan + cisplatine par rapport à celles traitées par topotécan en monothérapie, mais supérieure à celle observée avec cisplatine seul.

Des événements indésirables supplémentaires ont été observés lorsque topotécan a été associé au cisplatine. Cependant, ces événements ont été observés avec le cisplatine en monothérapie et n'ont pas été attribuables au topotécan. Le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine doit être consulté pour la liste complète des effets indésirables relatifs à son utilisation.

Les données de tolérance du topotécan en monothérapie sont présentées ci-dessous.

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue (à partir de tous les effets indésirables rapportés). Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés et non connu (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles).

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : neutropénie fébrile, neutropénie (voir Affections gastro-intestinales), thrombocytopénie, anémie, leucopénie

Fréquent : pancytopénie

Fréquence indéterminée : saignements sévères (associés à la thrombocytopénie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : pathologie pulmonaire interstitielle (dont certains cas d'évolution fatale)

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées (tous ces effets indésirables peuvent être sévères), constipation, douleurs abdominales¹, mucites

¹ Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : alopecie

Fréquent : prurit

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : anorexie (qui peut être sévère)

Infections et infestations

Très fréquent : infection

Fréquent : sepsis²

² Des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités avec topotécan (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fièvre, asthénie, fatigue

Fréquent : malaise

Très rare : extravasation³

³ Une extravasation a été très rarement rapportée. Les réactions se sont avérées légères et n'ont généralement pas nécessité de traitement spécifique.

Affections du système immunitaire

Fréquent : réaction d'hypersensibilité, dont rash

Rare : réaction anaphylactique, angioedème, urticaire

Affections hépatobiliaires

Fréquent : hyperbilirubinémie

Les effets indésirables listés ci-dessus peuvent potentiellement se produire à une fréquence plus élevée chez les patients ayant un faible indice de performance (voir rubrique 4.4).

Les fréquences associées aux effets indésirables hématologiques ou non-hématologiques décrits ci-dessous sont issus de rapports d'effets indésirables considérés liés ou possiblement liés au traitement par topotécan.

Hématologiques

Neutropénie : sévère (nombre de polynucléaires neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) observée chez 55 % des patients durant la première cure et avec une durée \geq sept jours dans 20 % des cas et chez 77 % des patients au total (39 % des cures). Associées à une neutropénie sévère, une fièvre ou une infection sont survenues chez 16 % des patients durant la première cure et chez 23 % des patients au total (6 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une neutropénie sévère a été de neuf jours et la durée médiane de sept jours. La neutropénie sévère a duré plus de sept jours dans 11 % de l'ensemble des cures. Parmi les patients traités au cours des études cliniques (incluant les patients avec une neutropénie sévère et ceux sans neutropénie sévère), 11 % (4 % des cures) ont développé une fièvre et 26 % (9 % des cures) ont développé une infection. De plus, 5 % de l'ensemble des patients traités (1 % des cures) ont développé un syndrome septique (voir rubrique 4.4).

Thrombocytopénie : sévère (nombre de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (8 % des cures) ; modérée (nombre de plaquettes entre $25 \times 10^9/l$ et $50 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (15 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une thrombocytopénie sévère a été de 15 jours et la durée médiane de cinq jours. Une transfusion de plaquettes a été nécessaire dans 4 % des cures. Des cas de séquelles significatives liées à la thrombocytopénie incluant des décès dus à des saignements de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.

Anémie : modérée à sévère ($Hb \leq 8,0$ g/dl) chez 37 % des patients (14 % des cures). 52 % des patients (21 % des cures) ont reçu une transfusion de globules rouges.

Non-hématologiques

Les effets non-hématologiques le plus souvent rapportés ont été d'ordre gastro-intestinal, tels que nausées (52 %), vomissements (32 %) et diarrhées (18 %), constipation (9 %) et mucites (14 %). La fréquence des nausées, des vomissements, des diarrhées et des mucites sévères (grade 3 ou 4) a été respectivement de 4 - 3 - 2 et 1 %.

Des douleurs abdominales bénignes ont aussi été rapportées chez 4 % des patients.

Il a été observé une fatigue chez environ 25 % des patients et une asthénie chez environ 16 % d'entre eux au cours de leur traitement par topotécan. La fréquence des fatigues et asthénies sévères (grade 3 ou 4) a été respectivement de 3 % et 3 %.

Une alopecie totale ou prononcée a été observée chez 30 % des patients et une alopecie partielle, chez 15 % d'entre eux.

D'autres manifestations sévères à type d'anorexie (12 %), de malaise (3 %) et d'hyperbilirubinémie (1 %) liées ou possiblement liées au traitement par topotécan ont été observées.

Des réactions d'hypersensibilité incluant rash, urticaire, angio-oedème et réactions anaphylactiques ont été rarement rapportées. Dans les études cliniques, un rash a été rapporté chez 4 % des patients et un prurit chez 1,5 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés chez des patients traités par topotécan administré par voie intraveineuse (jusqu'à 10 fois la dose recommandée) ou sous forme de gélules (jusqu'à 5 fois la dose recommandée). Les signes et symptômes observés lors d'un surdosage étaient similaires aux effets indésirables associés au topotécan (voir rubrique 4.8). Les complications principales d'un surdosage sont une myélosuppression et une mucite. De plus, des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés lors de surdosage en topotécan administré par voie intraveineuse.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage en topotécan. Toute prise en charge complémentaire doit être définie en fonction du tableau clinique ou des recommandations des centres antipoisons, lorsqu'elles sont disponibles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Autre agent antinéoplasique code ATC : L01XX17

L'activité anti-tumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topoisomérase I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Topotécan inhibe la topoisomérase I en stabilisant le complexe covalent enzyme/ADN (ayant une cassure monobrin), étape intermédiaire du mécanisme catalytique. L'inhibition de la topoisomérase I par topotécan se traduit au niveau cellulaire par l'induction des lésions simple-brin de l'ADN.

Cancer de l'ovaire en rechute

Dans une étude comparant topotécan au paclitaxel chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire et pré-traitées par une chimiothérapie à base de platine (n = 112 et 114 respectivement), les taux de réponse (IC 95 %) ont été de 20,5 % (13 %, 28 %) contre 14 % (8 %, 20 %) et le temps de progression médian de 19 semaines avec topotécan contre 15 semaines avec paclitaxel (test du log-rank 0,7 [0,6-1,0]). La survie globale médiane a été de 62 semaines pour topotécan contre 53 semaines pour paclitaxel (test du log-rank 9,0 [0,6-1,3]).

Le taux de réponse pour la totalité des études sur le cancer de l'ovaire (n = 392, tous précédemment traités avec cisplatine ou cisplatine et paclitaxel) a été de 16 %. Dans les études cliniques, le temps médian de réponse a été de 7,6-11,6 semaines. Chez les patientes réfractaires ou ayant rechuté dans les 3 mois suivant le traitement par cisplatine (n = 186), le taux de réponse a été de 10 %.

Ces données doivent être évaluées en tenant compte du profil de tolérance global de ces médicaments, et en particulier de la toxicité hématologique élevée (voir rubrique 4.8).

Une analyse rétrospective complémentaire a été conduite chez 523 patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire. Quarante sept réponses complètes et partielles ont été observées, dont 13 obtenues au cours des cycles 5 et 6, et 3 obtenues après. Pour les patientes ayant reçu plus de 6 cycles, 91 % ont terminé l'étude comme prévu ou ont été traitées jusqu'à progression de la maladie avec seulement 3 % de sorties d'essai pour effets indésirables.

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

Une étude clinique de phase III (Etude 478) a évalué l'utilisation d'un traitement symptomatique adapté (Best Supportive Care, BSC) seul (n=70) ou associé au topotécan oral (n=71) chez des patients en rechute après un traitement de première ligne (délai de progression – Time to progression, TTP- médian après traitement de première ligne : 84 jours pour topotécan oral + BSC; 90 jours pour BSC seul) lorsque la réintroduction de la première ligne de chimiothérapie intraveineuse n'était pas appropriée. Le groupe topotécan oral + BSC présentait une amélioration significative de la survie globale comparé au groupe BSC seul (Log-rank $p=0,0104$). Le hazard ratio non ajusté du groupe topotécan oral + BSC comparé au groupe BSC seul était de 0,64 (95% IC : 0,45 – 0,90). Le temps de survie médian chez les patients traités avec topotécan+ BSC a été de 25,9 semaines (IC 95 % : 18,3 - 31,6) alors que chez les patients recevant uniquement le BSC, le temps de survie médian a été de 13,9 semaines (IC 95 % : 11,1 - 18,6) ($p = 0,0104$).

L'auto évaluation des symptômes des patients utilisant une évaluation ouverte montre une tendance à l'amélioration des symptômes avec le topotécan oral + BSC.

Une étude de phase II (Etude 065) et une étude de phase III (Etude 396) ont été menées pour évaluer l'efficacité du topotécan oral *versus* le topotécan intraveineux chez des patients en rechute depuis plus de 90 jours après la fin d'un premier traitement par chimiothérapie (voir tableau 1). Le topotécan oral et intraveineux montre une palliation des symptômes similaires chez les patients ayant un CPPC en rechute sensible et auto-évaluant leurs symptômes sur une échelle ouverte dans chacune de ces deux études.

Tableau 1. Résumé de la survie, du taux de réponse, et du temps de progression chez des patients atteints d'un CPPC et traités par HYCAMTIN oral ou HYCAMTIN intraveineux

	Etude 065		Etude 396	
	topotecan <u>oral</u>	topotecan <u>intraveineux</u>	topotecan <u>oral</u>	topotecan <u>intraveineux</u>
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Médiane de survie (semaines) (IC 95%)	32,3 (26,3 – 40,9)	25,1 (21,1 – 33,0)	33,0 (29,1 – 42,4)	35,0 (31,0 – 37,1)
Hazard ratio (IC 95%)	0,88 (0,59 – 1,31)		0,88 (0,7 – 1,11)	
Taux de réponse (%) (IC 95%)	23,1 (11,6 – 34,5)	14,8 (5,3 – 24,3)	18,3 (12,2 – 24,4)	21,9 (15,3 – 28,5)
Différence entre les taux de réponse (IC 95%)	8,3 (-6,6 – 23,1)		-3,6 (-12,6 – 5,5)	
Temps médian de progression (semaines) (IC 95%)	14,9 (8,3 – 21,3)	13,1 (11,6 – 18,3)	11,9 (9,7 – 14,1)	14,6 (13,3 – 18,9)
Hazard ratio (IC 95%)	0,90 (0,60 – 1,35)		1,21 (0,96 – 1,53)	

N = nombre total de patients traités.

IC = intervalle de confiance.

Dans un autre essai clinique de phase III randomisé comparant le topotécan IV au cyclophosphamide, adriamycine (doxorubicine) et vincristine (protocole CAV) chez les patients en rechute et sensibles à la première ligne de traitement, le taux de réponse global était de 24,3 % dans le groupe topotécan comparé à 18,3 % dans le groupe CAV. Le délai médian de progression était similaire dans les 2 groupes (13,3 semaines et 12,3 semaines respectivement). La médiane de survie pour les 2 groupes était de 25 et 24,7 semaines respectivement. Le risque relatif en terme de survie entre le topotécan IV et le protocole CAV était de 1,04 (IC 95 % : 0,78 – 1,40).

Le taux de réponse au topotécan dans l'ensemble des études sur le CPPC (n=480) pour les patients en rechute et sensibles à une première ligne de traitement était de 20,2 %. La médiane de survie était de 30,3 semaines (IC 95 % : 27,6 - 33,4).

Dans une population de patients réfractaires (ceux ne répondant pas à la première ligne de traitement), le taux de réponse au topotécan était de 4,0 %.

Carcinome du col de l'utérus

Dans un essai clinique randomisé comparatif de phase III réalisé par le « Gynaecological Oncology Group » (GOG 0179), l'association topotécan + cisplatine (n=147) a été comparée au cisplatine en monothérapie (n=146) chez les patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus de stade histologique IV-B confirmé, en rechute ou réfractaire qui ne relève pas d'un traitement curatif par chirurgie et/ou radiothérapie. L'association topotécan + cisplatine a montré un bénéfice statistiquement significatif sur la survie globale par rapport au cisplatine en monothérapie après ajustement pour analyses intermédiaires (Log-rank p =0,033).

Tableau 2. Résultats de l'étude GOG-0179

Population en intention de traiter (ITT)		
	cisplatine 50 mg/m² J.1 q21 d.	cisplatine 50 mg/m² J.1 + topotécan 0,75 mg/m² x3J q21
Survie (mois)	n = 146	n = 147
Médiane (IC 95%)	6,5 (5,8 – 8,8)	9,4 (7,9 – 11,9)
HR (IC 95%)	0,76 (0,59 -0,98)	
Log-rank p	0,033	
Patients sans chimioradiothérapie par cisplatine préalable		
	cisplatine	topotécan/cisplatine
Survie (mois)	n = 46	n = 44
Médiane (IC 95%)	8,8 (6,4 - 11,5)	15,7 (11,9 - 17,7)
HR (IC 95%)	0,51 (0,31 à 0,82)	
Patients avec chimioradiothérapie par cisplatine préalable		
	cisplatine	topotécan/cisplatine
Survie (mois)	n = 72	n = 69
Médiane (IC 95%)	5,9 (4,7 - 8,8)	7,9 (5,5 - 10,9)
HR (IC 95%)	0,85 (0,59 à 1,21)	

Chez les patientes (n=39) présentant des récurrences dans les 180 jours suivant la chimioradiothérapie avec cisplatine, la survie médiane pour le bras topotécan + cisplatine était de 4,6 mois (IC 95% : 2,6 à 6,1) contre 4,5 mois (IC 95% : 2,9 à 9,6) pour le bras cisplatine, avec un HR de 1,15 (0,59 à 2,23). Chez ces patientes (n=102) avec récurrence après 180 jours, la survie médiane pour le bras topotécan + cisplatine était de 9,9 mois (IC 95% : 7 à 12,6) contre 6,3 mois (IC 95% : 4,9 à 9,5) pour le bras cisplatine avec un HR de 0,75 (0,49 à 1,16).

Pédiatrie

Topotécan a été également évalué dans la population pédiatrique; cependant, seules des données limitées sur l'efficacité et la tolérance sont disponibles.

Dans un essai ouvert incluant des enfants (n = 108, tranche d'âge : nourrissons à 16 ans) atteints de tumeurs solides récidivantes ou en progression, topotécan a été administré à la dose initiale de 2,0 mg/m² en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours puis toutes les 3 semaines pendant une année au maximum selon la réponse observée. Les tumeurs étudiées étaient de type : sarcome d'Ewing/tumeur neuroectodermale primitive, neuroblastome, ostéoblastome, et rhabdomyosarcome. L'activité

antitumorale a été démontrée principalement chez les patients ayant un neuroblastome. Les toxicités de topotécan dans cette population pédiatrique atteinte de tumeurs solides en rechute ou réfractaires étaient semblables à celles observées préalablement chez les patients adultes. Dans cette étude, quarante six patients (43%) ont reçu du G-CSF sur 192 cures (42,1%); soixante cinq (60%) ont reçu des transfusions de concentré de globules rouges et cinquante (46%) des plaquettes sur 139 et 159 cures (30,5% et 34,9%) respectivement. En raison de la myelosuppression dose limitante, la Dose Maximale Tolérée (DMT) a été établie à 2,0 mg/m²/jour avec le G-CSF et 1,4 mg/m²/jour sans G-CSF dans une étude de pharmacocinétique dans une population pédiatrique atteinte de tumeurs réfractaires solides (voir rubrique 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après une perfusion intraveineuse de topotécan de 30 minutes à des doses de 0,5 à 1,5 mg/m²/jour sur cinq jours, il a été démontré que topotécan a une clairance plasmatique élevée de 62 l/h (DS 22), correspondant à environ 2/3 du flux sanguin hépatique. Son volume de distribution était également important, près de 132 l (DS 57) et sa demi-vie relativement courte de 2 à 3 heures. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques n'a suggéré aucun changement de la pharmacocinétique pendant les 5 jours d'administration. L'aire sous la courbe (ASC) a augmenté à peu près proportionnellement à la dose. Il n'y a pas ou peu d'accumulation du topotécan lors de l'administration de doses répétées journalières et il n'a pas été mis en évidence de modification de la PK après administration de doses multiples. Les études pré cliniques indiquent une faible liaison du topotécan aux protéines plasmatiques (35%) et une distribution entre cellules sanguines et plasma assez homogène.

L'élimination du topotécan n'a été que partiellement étudiée chez l'homme. La voie principale de clairance du topotécan a été l'hydrolyse du cycle lactone pour former un carboxylate à cycle ouvert.

La métabolisation représente moins de 10 % de l'élimination du topotécan. Un métabolite N-déméthylé, pour lequel une activité inférieure ou égale à la molécule mère a été montrée sur des modèles cellulaires, a été retrouvé dans les urines, le plasma et les fécès. Le rapport moyen des ASC métabolite/molécule mère était inférieur à 10 %, à la fois pour le topotécan total et le topotécan lactone. Un dérivé O-glucurono-conjugué du topotécan et du N-déméthyl-topotécan a été identifié dans l'urine.

La quantité totale de molécules apparentées au médicament retrouvées représente 71 à 76 % de la dose de topotécan administrée par voie IV sur 5 jours. Approximativement 51 % sont éliminés sous forme de topotécan total et 3 % sous forme de N-déméthyl-topotécan dans l'urine. L'élimination fécale du topotécan sous forme totale représente 18 % alors que l'élimination fécale du N-déméthyl-topotécan est de 1,7 %. Au total, le métabolite N-déméthylé représente en moyenne moins de 7 % (intervalle entre 4 et 9 %) de l'ensemble des molécules apparentées au médicament retrouvées dans l'urine et les fécès. Moins de 2 % du dérivé O-glucurono-conjugué du topotécan et O-glucurono-conjugué du N-déméthyl-topotécan sont retrouvés dans les urines.

Les données *in vitro* sur des microsomes hépatiques indiquent la présence d'une faible quantité de topotécan N-déméthylé. *In vitro*, topotécan n'a inhibé chez l'homme ni les enzymes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, ou CYP4A, ni les enzymes cytosoliques (la dihydropyrimidine ou la xanthine oxydase).

Lorsque topotécan est administré en association avec cisplatine (cisplatine à J1, topotécan de J1 à J5), la clairance du topotécan était diminuée à J5 par rapport à J1 (19,1 L/h/m² versus 21,3 L/h/m² [n = 9]) (voir rubrique 4.5).

La clairance plasmatique chez les patients ayant une insuffisance hépatique (bilirubinémie entre 1,5 et 10 mg/dl) a diminué jusqu'à 67 % par rapport au groupe témoin. La demi-vie du topotécan a augmenté d'environ 30 %, mais aucun changement du volume de distribution n'a été noté. La clairance plasmatique du topotécan total (formes active et inactive) chez l'insuffisant hépatique n'a diminué que d'environ 10 % par rapport aux patients du groupe témoin.

La clairance plasmatique chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine entre 41 et 60 ml/min) a diminué jusqu'à environ 67 % par rapport aux patients du groupe témoin. Le volume de distribution a diminué légèrement, et par conséquent, la demi-vie n'a augmenté que de 14 %. Chez l'insuffisant rénal modéré, la clairance plasmatique du topotécan a été réduite à 34 % de la valeur du groupe témoin. La demi-vie moyenne est passée de 1,9 à 4,9 heures.

Au cours d'une étude de population, un certain nombre de facteurs dont l'âge, le poids et l'ascite n'ont pas eu d'effet significatif sur la clairance du topotécan total (formes active et inactive).

Pédiatrie

La pharmacocinétique du topotécan administré en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours a été évaluée dans deux études. Une étude incluait des doses allant de 1,4 mg/m² à 2,4 mg/m² chez des enfants (âgés de 2 à 12 ans, n = 18), des adolescents (âgés de 12 à 16 ans, n = 9), et des jeunes adultes (âgés de 16 à 21 ans, n = 9) atteints de tumeurs solides réfractaires. La seconde étude incluait des doses allant de 2,0 mg/m² à 5,2 mg/m² chez des enfants (n = 8), des adolescents (n = 3), et des jeunes adultes (n = 3) atteints de leucémie. Dans ces études, il n'y avait aucune différence apparente concernant la pharmacocinétique du topotécan observée chez les enfants, les adolescents, et les jeunes adultes atteints d'une tumeur solide ou d'une leucémie, mais ces données sont trop limitées pour en tirer des conclusions précises.

5.3 Données de sécurité précliniques

Topotécan, de par son mécanisme d'action, s'est montré génotoxique *in vitro* lors des tests sur cellules de mammifères (cellules de lymphome de souris et lymphocytes humains) et *in vivo* sur les cellules de la moelle osseuse de souris. Topotécan s'est également révélé embryotoxique et foetotoxique lorsqu'il est administré chez le rat et le lapin.

Dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat avec le topotécan, il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité mâles et ou femelle ; cependant, chez les femelles, une ovulation multiple et une légère augmentation de la perte pré-implantatoire ont été observées.

Le potentiel carcinogène du topotécan n'a pas été étudié.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide tartrique (E334)
Mannitol (E421)
Acide chlorhydrique (E507)
Hydroxyde de sodium

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

6.3 Durée de conservation

Flacons :
3 ans.

Solutions reconstituées et diluées :

Le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution car il ne contient aucun agent conservateur antibactérien. Si la reconstitution et la dilution sont pratiquées dans des conditions d'aseptie stricte (par exemple sous hotte à flux laminaire) le produit peut être utilisé (perfusion comprise) dans les 12 heures à température ambiante, ou dans les 24 heures s'il est stocké à une température comprise entre 2 et 8°C après la première ponction dans le flacon.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon dans son emballage extérieur afin de protéger ce médicament de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

HYCAMTIN 4 mg est disponible en flacon de 17 ml en verre type I avec bouchon en caoutchouc de butyle de couleur grise de 20 mm, scellée par une capsule aluminium de 20 mm recouverte par une capsule de plastique déchirable.

HYCAMTIN 4 mg est disponible en boîte de 1 flacon et 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les flacons d'HYCAMTIN 4 mg doivent être reconstitués avec 4 ml d'eau pour préparations injectables. La solution reconstituée, limpide, est de couleur jaune à jaune vert et contient 1 mg de topotécan par ml. Le volume approprié de solution reconstituée doit être dilué dans une solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium 0,9 % m/V ou une solution pour perfusion intraveineuse de glucose 5 % m/V afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 microgrammes/ml.

Les procédures habituelles pour la manipulation correcte et l'élimination des médicaments anticancéreux doivent être adoptées, c'est-à-dire :

- formation du personnel pour la reconstitution de la solution,
- pas de manipulation du médicament par des employées enceintes,
- lors de la reconstitution du médicament, le personnel doit porter des vêtements protecteurs y compris un masque, des lunettes protectrices et des gants,
- tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, dont les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinéré à température élevée. Les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau,
- en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Flacons de 4 mg :

5 flacons EU/1/96/027/001

1 flaconEU/1/96/027/003

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

Date de première autorisation : 12/11/1996

Date du dernier renouvellement : 13/11/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYCAMTIN 0,25 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du chlorhydrate de topotécan en quantité équivalente à 0,25 mg de topotécan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Les gélules sont opaques, blanches à blanc cassé et portant les impressions « HYCAMTIN» et « 0,25 mg ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les gélules d'HYCAMTIN sont indiquées en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute, chez lesquels la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

HYCAMTIN, gélules doit être uniquement prescrit et le traitement surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques.

Posologie

Posologie initiale

La dose recommandée d'HYCAMTIN gélules est de 2,3 mg/m² de surface corporelle/jour administrée pendant cinq jours consécutifs, avec un intervalle de trois semaines entre le début de chaque cure. S'il est bien toléré, le traitement pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

La/les gélule(s) doivent être avalée(s) entière(s), et ne doivent pas être mâchée(s), écrasée(s) ou coupée(s).

Les gélules d'Hycamtin peuvent être prises pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ et un taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

Posologie ultérieure

Le topotécan ne doit pas être ré administré à moins que le nombre de neutrophiles soit $\geq 1 \times 10^9/l$, le nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ et si le taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patients ayant eu une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour obtenir $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ (voire une réduction ultérieure à $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire)

Les doses doivent être réduites de la même manière si le nombre de plaquettes est inférieur à $25 \times 10^9/l$. Au cours des essais cliniques, le topotécan était arrêté s'il était nécessaire de réduire la dose à moins de $1,5 \text{ mg/m}^2$.

Pour les patients présentant une diarrhée de grade 3 ou 4, la dose doit être réduite de $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ pour les cures suivantes (voir rubrique 4.4). Pour les patients présentant une diarrhée de grade 2, la dose pourra être réduite selon les mêmes modalités.

Une prise en charge précoce de la diarrhée à l'aide de médicaments anti-diarrhéiques est importante. En cas de diarrhée sévère, une réhydratation hydro-électrolytique orale ou intraveineuse peut s'avérer nécessaire avec interruption du traitement par topotécan (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Posologie chez les patients insuffisants rénaux

Chez les patients ayant un carcinome du poumon à petites cellules et une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min , la dose recommandée de topotécan oral en monothérapie est de $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant cinq jours consécutifs. Si cette dose a été bien tolérée, elle pourra être augmentée à $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour les cures suivantes (voir rubrique 5.2).

Les données limitées issues de patients Coréens avec une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min suggèrent qu'une réduction supplémentaire de la dose peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 5.2).

Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une recommandation chez les patients avec une clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min}$.

Posologie chez les patients insuffisants hépatiques

La pharmacocinétique d'HYCAMTIN, gélules n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée. Les données disponibles sont insuffisantes avec HYCAMTIN, gélules pour établir une recommandation de dose pour ce groupe de patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données chez l'enfant sont limitées, c'est pourquoi aucune recommandation de traitement par HYCAMTIN dans la population pédiatrique ne peut être apportée (voir rubrique 5.1).

Sujets âgés

Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les patients de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes. Toutefois, dans les deux études où le topotécan était administré à la fois par voie orale et intraveineuse, les patients âgés de plus de 65 ans recevant du topotécan oral ont présenté une augmentation des diarrhées chimio-induites par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.3 Contre-indications

HYCAMTIN est contre-indiqué en cas :

- d'antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- d'allaitement (voir rubrique 4.6),
- de myélosuppression sévère antérieure au début de la première cure avec un nombre de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ et/ou de plaquettes $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La toxicité hématologique est liée à la dose et l'hémogramme complet incluant les plaquettes doit être surveillé régulièrement (voir rubrique 4.2).

Comme avec d'autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une myélosuppression sévère. Une myélosuppression conduisant à des sepsis et des décès liés à des sepsis ont été rapportés chez des patients traités par topotécan (voir rubrique 4.8).

Les neutropénies induites par le topotécan peuvent être à l'origine de colites neutropéniques. Des colites neutropéniques d'évolution fatale ont été rapportées au cours d'essais cliniques réalisés avec le topotécan. Une colite neutropénique doit être suspectée chez les patients présentant une fièvre, une neutropénie et des douleurs abdominales évocatrices de cette pathologie.

Le topotécan a été associé à des cas de pathologie pulmonaire interstitielle), certaines ayant eu une évolution fatale (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent : antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, cancer du poumon, irradiations thoraciques et prise de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une pathologie pulmonaire interstitielle (par exemple toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie), et le topotécan doit être arrêté si un nouveau diagnostic de pathologie pulmonaire interstitielle est confirmé.

Le topotécan seul et le topotécan en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte lors de la prescription d'HYCAMTIN, par exemple dans le cas où l'on envisage de traiter des patients présentant un risque accru de saignement de la tumeur.

Comme attendu, les patients avec un faible indice de performance ($PS > 1$) ont un taux de réponse plus faible et une incidence plus élevée de complications, telles qu'une fièvre, une infection et un sepsis (voir rubrique 4.8). Une évaluation précise de l'indice de performance au moment où le traitement est administré est importante, afin de s'assurer que l'état des patients ne s'est pas dégradé en indice de performance 3.

Le topotécan est en partie éliminé par voie rénale et une insuffisance rénale peut entraîner une augmentation de l'imprégnation en topotécan. La dose recommandée pour les patients recevant du topotécan oral avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min n'a pas été établie. Il n'est pas recommandé d'utiliser le topotécan chez ces patients.

Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie comprise entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu une dose de topotécan par voie intra-veineuse de 1,5 mg/m² pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de topotécan chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie ≥ 10 mg/dl). Il n'est pas recommandé d'utiliser topotécan chez ces patients.

Des diarrhées, incluant des diarrhées sévères nécessitant une hospitalisation, ont été rapportées au cours d'un traitement par topotécan oral. Les diarrhées liées au topotécan oral peuvent survenir au même moment que les neutropénies chimio-induites et leurs séquelles. Une communication avec les patients sur ces effets indésirables, avant l'administration du produit et une prise en charge précoce de tous les premiers signes et symptômes de la diarrhée sont importants. Les diarrhées chimio-induites sont associées à une morbidité significative et peuvent menacer le pronostic vital. En cas de diarrhées survenant en cours de traitement par topotécan oral, il est conseillé aux médecins de prendre en charge de manière intensive les diarrhées. Les recommandations cliniques décrivant la prise en charge intensive des diarrhées chimio-induites incluent des recommandations spécifiques pour l'information et la sensibilisation des patients, la prise en compte des premiers signes annonciateurs, l'utilisation d'agents anti-diarrhéiques et d'antibiotiques, les modifications concernant l'hydratation et le régime alimentaire, et la nécessité d'une hospitalisation (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'administration intraveineuse du topotécan doit être envisagée dans les situations cliniques suivantes : vomissements incontrôlés, difficulté à avaler, diarrhées incontrôlées, état clinique et prise de médicament pouvant altérer la mobilité gastro-intestinale et l'absorption du médicament.

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

Aucune étude de pharmacocinétique d'interaction *in vivo* chez l'homme n'a été réalisée.

Le topotécan n'inhibe pas chez l'homme les enzymes P450 (voir rubrique 5.2). Au cours d'une étude de population avec la forme intraveineuse, la pharmacocinétique du topotécan total (forme active et inactive) ne semble pas avoir été significativement modifiée par l'association au granisétron, à l'ondansétron, à la morphine ou aux corticostéroïdes.

Le topotécan est un substrat de l'ABCB1 (glycoprotéine P) et de l'ABCG2 (BCRP). Les inhibiteurs de l'ABCB1 et ABCG2 administrés avec le topotécan oral ont entraîné une augmentation de l'exposition au topotécan.

La cyclosporine A (un inhibiteur de l'ABCB1, ABCC1 [MRP-1], et le CYP3A4) administré avec le topotécan oral a augmenté d'environ 2 à 2,5 fois l'ASC du topotécan par rapport au contrôle.

La survenue de réactions indésirables doit être étroitement surveillée chez les patients lorsque le topotécan oral est administré avec un médicament connu pour inhiber l'ABCB1 ou de l'ABCG2 (voir rubrique 5.2).

Lorsque le topotécan est utilisé en association avec d'autres produits de chimiothérapie, les doses de chacun de ces médicaments peuvent être réduites afin d'améliorer leur tolérance. Cependant, il existe une interaction distincte et séquence-dépendante en cas d'association à des dérivés du platine. Cette interaction dépend du jour d'administration du dérivé du platine : jour 1 ou jour 5 de l'administration du topotécan. Si le cisplatine ou le carboplatine est donné au premier jour d'administration du topotécan, une dose plus faible de chacun des produits doit être administrée afin d'améliorer la tolérance, en comparaison avec la dose de chacun des produits qui doit être donnée si le dérivé du platine est administré le 5^{ème} jour de l'administration du topotécan. Les données sur l'association de topotécan avec d'autres chimiothérapies sont actuellement insuffisantes.

La pharmacocinétique du topotécan est généralement inchangée lorsqu'il est co-administré avec la ranitidine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, des méthodes de contraception efficaces doivent être conseillées lorsque l'un des partenaires est traité par topotécan.

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les études précliniques ont montré que le topotécan est responsable de malformations et de mortalité embryon-fœtale (voir rubrique 5.3). Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une souffrance fœtale et il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse durant le traitement par le topotécan.

Grossesse

Si le topotécan est utilisé durant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte durant le traitement par le topotécan, elle doit être avertie des dangers probables pour le fœtus.

Allaitement

Le topotécan est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). En l'absence de données relatives au passage du topotécan dans le lait maternel humain, l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement.

Fécondité

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3). Cependant, comme d'autres produits cytotoxiques, le topotécan est génotoxique et des effets sur la fertilité, y compris la fertilité masculine, ne peuvent être exclus.

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

Aucune étude n'a été conduite sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, au cas où une fatigue ou une asthénie persiste, l'attention doit être attirée sur les risques liés à la conduite ou à l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Au cours des essais cliniques réalisés chez des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules en rechute, la toxicité hématologique du topotécan oral en monothérapie était dose limitante. La toxicité était prévisible et réversible. Il n'y avait pas de signes de toxicité cumulative hématologique ou non-hématologique.

Les fréquences associées aux effets indésirables hématologiques et non-hématologiques présentés sont celles des effets indésirables considérés comme étant liés/possiblement liés au traitement par topotécan oral.

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue (à partir de tous les effets indésirables rapportés). Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés et les fréquences non connues (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : neutropénie fébrile, neutropénie (voir Affections gastro-intestinales), thrombocytopénie, anémie, leucopénie

Fréquent : pancytopénie

Fréquence indéterminée : saignements sévères (associés à la thrombocytopénie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : pathologie pulmonaire interstitielle (dont certains cas d'évolution fatale)

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées (pouvant tous être sévères), pouvant entraîner une déshydratation (voir rubriques 4.2 et 4.4),

Fréquent : douleurs abdominales¹, constipation, mucite, dyspepsie

¹ Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : alopecie

Fréquent : prurit

Troubles de la nutrition et du métabolisme

Très fréquent : anorexie (qui peut être sévère)

Infections et infestations

Très fréquent : infection

Fréquent : sepsis²

² Des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités avec topotécan (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fatigue

Fréquent : asthénie, pyrexie, malaise

Affections du système immunitaire

Fréquent : réaction d'hypersensibilité, dont rash

Non connue : réaction anaphylactique, angioedème, urticaire

Affections hépatobiliaires

Fréquent : hyperbilirubinémie

L'incidence des effets indésirables listés ci-dessus peut potentiellement être plus élevée chez les patients ayant un faible indice de performance.

Les données de sécurité présentées sont basées sur des données intégrant un groupe de 682 patients avec un cancer du poumon en rechute, à qui ont été administrées 2536 cures de topotécan en monothérapie par voie orale (275 patients avec CPPC en rechute et 407 avec un cancer du poumon non à petites cellules en rechute).

Hématologiques

Neutropénie : des neutropénies sévères (Grade 4 - nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) sont survenues chez 32 % des patients, au cours de 13 % des cures. Le délai médian d'apparition d'une neutropénie sévère était de 12 jours avec une durée médiane de 7 jours. Dans 34% des cures avec neutropénie sévère, la durée était > 7 jours. Lors de la cure 1, l'incidence était de 20 %, à la quatrième cure, l'incidence était de 8 %. Une infection, un sepsis et une neutropénie fébrile sont survenues chez 17 %, 2 % et 4 % des patients. Un décès lié à un sepsis est survenu chez 1 % des patients. Une pancytopenie a été rapportée (voir rubrique 4.4). Des facteurs de croissance ont été administrés chez 19 % des patients au cours de 8 % des cures (voir rubrique 4.4).

Thrombocytopénie : des thrombocytopénies sévères (Grade 4 - plaquettes inférieures à $10 \times 10^9/l$) sont survenues chez 6 % des patients, au cours de 2 % des cures. Le délai médian d'apparition d'une thrombocytopénie sévère était de 15 jours avec une durée médiane de 2,5 jours. Au cours de 18 % des cures avec thrombocytopénie sévère, la durée était > 7 jours. Les thrombocytopénies modérées (Grade 3 - plaquettes entre $10,0$ et $50,0 \times 10^9/l$) sont survenues chez 29 % des patients au cours de 14 % des cures. Une transfusion de plaquettes a été effectuée chez 10 % des patients au cours de 4 % des cures. Des cas de séquelles significatives liées à la thrombocytopénie incluant des décès dus à des saignements de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.

Anémie : des anémies modérées à sévères (Grade 3 et 4 – Hb $\leq 8,0$ g/dl) survenant chez 25 % des patients (12 % des cures). Le délai médian d'apparition d'une anémie modérée à sévère était de 12 jours avec une durée médiane de 7 jours. Dans 46 % des cures avec anémie modérée à sévère, la durée était > 7 jours. Une transfusion de globules rouges a été effectuée chez 30 % des patients (13 % des cures). De l'érythropoïétine a été administrée chez 10 % des patients dans 8 % des cures.

Non-hématologiques

Les effets non-hématologiques le plus souvent rapportés, quelle que soit la causalité, ont été des nausées (37 %), diarrhée (29 %), fatigue (26 %), vomissements (24 %), alopecies (21 %) et anorexie (18 %). Pour les cas sévères (CTC grade 3/4) rapportés comme étant liés / possiblement liés à l'administration de topotécan, l'incidence était de 5 % pour les diarrhées (voir rubrique 4.4), de 4 % pour la fatigue, de 3 % pour les vomissements, de 3 % pour les nausées et de 2 % pour l'anorexie.

L'incidence totale des diarrhées induites par le topotécan était de 22 %, dont 4 % de grade 3 et 0,4 % de grade 4. Les diarrhées induites par le topotécan étaient plus fréquentes chez les patients de plus de 65 ans (28 %) que chez les moins de 65 ans (19 %).

Une alopecie complète liée / possiblement liée à l'administration de topotécan a été observée chez 9 % des patients et une alopecie partielle liée / possiblement liée à l'administration de topotécan chez 11 % des patients.

La prise en charge thérapeutiques des effets indésirables non-hématologiques a inclus des agents anti émétiques, donnés à 47% des patients au cours de 38 % des cures, et des agents anti diarrhéiques, donnés à 15 % des patients au cours 6 % des cures. Un antagoniste 5HT3 a été administré à 30 % des patients au cours de 24 % des cures. Le loperamide a été administré à 13 % des patients dans 5 % des cures. Le délai médian de l'apparition des diarrhées de grade 2 ou plus était de 9 jours.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés chez des patients traités par topotécan administré sous formes de gélules (jusqu'à 5 fois la dose recommandée) ou par voie intraveineuse (jusqu'à 10 fois la dose recommandée). Les signes et symptômes observés lors d'un surdosage étaient similaires aux effets indésirables associés au topotécan (voir rubrique 4.8). Les complications principales d'un surdosage sont une myélosuppression et une mucite. De plus, des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés lors de surdosage en topotécan administré par voie intraveineuse.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage en topotécan. Toute prise en charge complémentaire doit être définie en fonction du tableau clinique ou des recommandations des centres antipoisons, lorsqu'elles sont disponibles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Autre agent antinéoplasique: code ATC : L01XX17

L'activité anti-tumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topoisomérase I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Topotécan inhibe la topoisomérase I en stabilisant le complexe covalent enzyme/ADN (ayant une cassure monobrin), étape intermédiaire du mécanisme catalytique. L'inhibition de la topoisomérase I par topotécan se traduit au niveau cellulaire par l'induction de lésions simple-brin de l'ADN.

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

Une étude de phase III (Etude 478) comparait le topotécan oral et le traitement symptomatique optimal (BSC) (n=71) avec le BSC seul (n=70) chez des patients ayant eu une rechute après un traitement de première ligne (le temps médian de progression [TMP] après traitement de première ligne : 84 jours pour topotécan oral + BSC, 90 jours pour BSC seul) et chez qui la réintroduction de la première ligne de chimiothérapie intraveineuse n'était pas appropriée. Le groupe topotécan oral + BSC présentait une amélioration significative de la survie globale comparé au groupe BSC seul (Log-rank p=0,0104). Le hazard ratio non ajusté du groupe topotécan oral + BSC comparé au groupe BSC seul était de 0,64 (95 % IC : 0,45 – 0,90). La médiane de survie des patients traités avec topotécan + BSC était de 25,9 semaines (95% I.C. 18,3 ; 31,6) contre 13,9 semaines (95% I.C. 11,1 ; 18,6) pour les patients recevant le BSC seul (p=0,0104).

L'auto évaluation des symptômes des patients utilisant une évaluation ouverte montre une tendance à l'amélioration des symptômes avec le topotécan oral + BSC.

Une étude de phase II (Etude 065) et une étude de phase III (Etude 396) ont été menées pour évaluer l'efficacité du topotécan oral *versus* le topotécan intraveineux chez des patients en rechute depuis plus de 90 jours après la fin d'un premier traitement par chimiothérapie (voir tableau 1). Le topotécan oral et intraveineux montre une palliation des symptômes similaires chez les patients ayant un CPPC en rechute sensible auto évaluant leurs symptômes sur une échelle ouverte dans chacune de ces deux études.

Tableau 1. Résumé de la survie, du taux de réponse et du temps de progression chez des patients atteints d'un CPPC traités par Hycamtin oral ou Hycamtin intraveineux

	Etude 065		Etude 396	
	topotécan oral	topotécan intraveineux	topotécan oral	topotécan intraveineux
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Médiane de survie (semaines) (IC 95 %)	32,3 (26,3 - 40,9)	25,1 (21,1 - 33,0)	33,0 (29,1 - 42,4)	35,0 (31,0 - 37,1)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,88 (0,59 - 1,31)		0,88 (0,7 - 1,11)	
Taux de réponse (%) (IC 95 %)	23,1 (11,6 - 34,5)	14,8 (5,3 - 24,3)	18,3 (12,2 - 24,4)	21,9 (15,3 - 28,5)
Différence entre les taux de réponse (IC 95 %)	8,3 (-6,6 - 23,1)		-3,6 (-12,6 - 5,5)	
Temps median de progression (semaines) (IC 95 %)	14,9 (8,3 - 21,3)	13,1 (11,6 - 18,3)	11,9 (9,7 - 14,1)	14,6 (13,3 - 18,9)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,90 (0,60 - 1,35)		1,21 (0,96 - 1,53)	

N = nombre total de patients traités

IC = intervalle de confiance

Pédiatrie

La tolérance et l'efficacité du topotécan oral n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du topotécan après administration orale a été évaluée chez les patients atteints de cancer après administration de doses de 1,2 à 3,1 mg/m²/jour et 4 mg/m²/jour pendant 5 jours. La biodisponibilité du topotécan oral (sous forme totale et lactone) chez l'homme est d'environ 40 %. Les concentrations plasmatiques du topotécan total (i.e. formes lactone et carboxylate) et du topotécan lactone (forme active) présentent un pic respectivement à environ 2 heures et 1,5 heures, et diminuent de manière bi-exponentielle avec une demi-vie moyenne terminale d'environ 3,0 à 6,0 heures.

L'imprégnation totale (ASC) augmente à peu près proportionnellement avec la dose. Il n'y a pas ou peu d'accumulation du topotécan lors de l'administration de doses répétées journalières et il n'a pas été mis en évidence de modification de la PK après administration de doses multiples. Les études pré cliniques indiquent une faible liaison du topotécan aux protéines plasmatiques (35 %) et une distribution entre les cellules sanguines et le plasma assez homogène.

La voie principale de clairance du topotécan est l'hydrolyse du cycle lactone pour former un carboxylate à cycle ouvert. A part l'hydrolyse, le topotécan est principalement éliminé par les reins, dont une petite partie est métabolisée en un métabolite N-déméthylé (SB-209780) identifié dans le plasma, les urines et les fèces. La quantité totale de molécules apparentées au topotécan après 5 jours de traitement quotidienne retrouvées représente 49 à 72 % de la dose de topotécan administrée par voie orale. Approximativement 20 % est éliminé sous forme de topotécan total et 2 % sous forme de N-déméthyl-topotécan dans l'urine. L'élimination fécale du topotécan sous forme totale représente 33 % alors que l'élimination fécale du N-déméthyl-topotécan est de 1,5 %. Au total, le métabolite N-déméthylé représente en moyenne moins de 6 % (intervalle entre 4 et 8 %) de l'ensemble des molécules apparentées au médicament retrouvées dans l'urine et les fèces. Les dérivés O-glucurononconjugué du topotécan et du N-déméthyl-topotécan ont été retrouvés dans les urines. Le rapport moyen des ASC métabolite/molécule mère était inférieur à 10 % à la fois pour le topotécan total et le topotécan lactone.

In vitro, le topotécan n'a pas inhibé chez l'homme ni les enzymes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ou CYP4A, ni les enzymes cytosoliques (la dihydropyrimidine ou la xanthine oxydase).

Après la co-administration de l'inhibiteur de ABCB1 (P-gp) et ABCG2 (BCRP), d'elacridar (GF120918), à 100 à 1 000 mg avec du topotécan oral, l'ASC_(0-∞) du topotécan lactone et du topotécan total augmentait d'environ 2,5 fois (voir rubrique 4.5 pour conseil).

L'administration de cyclosporine A (15 mg/kg) par voie orale, un inhibiteur des transporteurs ABCB1 (P-gp) et ABCC1 (MRP-1), également métabolisé par l'enzyme CYP3A4, dans les 4 heures suivant la prise de topotécan oral a augmenté l'ASC normalisée à la dose du topotécan lactone et du topotécan totale respectivement d'environ 2,0 et 2,5 fois (voir rubrique 4.5).

La mesure de l'imprégnation était similaire après un repas riche en graisse et à jeun alors que le t max était retardé de 1,5 à 3 heures (topotécan lactone) et de 3 à 4 heures (topotécan total).

La pharmacocinétique du topotécan oral n'a pas été étudiée chez les patients avec une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Les résultats d'une analyse croisée suggèrent qu'une exposition au topotécan lactone, forme active du topotécan après administration, augmente avec la diminution de la fonction rénale. La moyenne géométrique des valeurs de l'ASC_(0-∞) à dose normalisée de topotécan lactone était de 9,4 ; 11,1 et 12,0 ng*h/ml chez des sujets dont la valeur de la clairance de la créatinine était respectivement, supérieure à 80 ml/min, de 50 à 80 ml/min et de 30 à 49 ml/min. Dans cette analyse, la clairance de la créatinine était calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant le débit de filtration glomérulaire (ml/min) estimé par la formule MDRD corrigée pour le poids. Les patients avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min ont été inclus dans les études d'efficacité/tolérance du topotécan. Par conséquent, l'utilisation d'une dose initiale normale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère est considérée comme établie (voir rubrique 4.2).

A un même degré d'insuffisance rénale, les patients Coréens insuffisants rénaux sont généralement plus exposés que les patients non-Asiatiques. La signification clinique de ces observations n'est pas totalement élucidée. Chez les patients Coréens, les moyennes géométriques des valeurs de l'ASC_(0-∞) à dose normalisée de topotécan lactone étaient de 7,9 ; 12,9 et 19,7 ng*h/ml chez les sujets dont les valeurs de la clairance de la créatinine étaient respectivement supérieures à 80 ml/min, de 50 à 80 ml/min et de 30 à 49 ml/min (voir rubriques 4.2 et 4.4). Il n'y a pas d'autres données sur les patients asiatiques insuffisants rénaux que celles disponibles sur les patients Coréens.

Une analyse croisée incluant 217 patients avec des tumeurs solides à un stade avancé indiquait que le sexe ne modifiait pas la pharmacocinétique d'HYCAMTIN gélule de manière cliniquement pertinente.

5.3 Données de sécurité précliniques

Topotécan, de par son mécanisme d'action, s'est montré génotoxique in vitro lors des tests sur cellules de mammifères (cellules de lymphome de souris et lymphocytes humains) et in vivo sur les cellules de la moelle osseuse de souris. Topotécan s'est également révélé embryotoxique et foetotoxique lorsqu'il est administré chez le rat et le lapin.

Dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat avec le topotécan, il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité mâles et ou femelle ; cependant, chez les femelles, une ovulation multiple et une légère augmentation de la perte pré-implantatoire ont été observées.

Le potentiel carcinogène du topotécan n'a pas été étudié.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Une gélule contient :

Huile végétale hydrogénée
Monostéarate de glycéryl

Gélule :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

Scellage :

Gélatine

Encre d'impression noire contenant :

- oxyde de fer noir (E172),
- laque,
- alcool déshydraté (voir la notice pour plus d'information),
- propylène glycol,
- alcool isopropylique,
- alcool butylique,
- solution d'ammoniaque forte
- hydroxyde de potassium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au froid (entre 2°C et 8°C)

Conserver les plaquettes thermoformées dans leur emballage extérieur afin de protéger ce médicament de la lumière.

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chlorure de polyvinyle blanc / plaquette thermoformée en polychlorotrifluoroéthylène scellée avec de l'aluminium / Polyéthylenterephthalate (PET) / couche de papier additionnelle.

Les plaquettes thermoformées sont scellées avec un système de protection enfant nécessitant de retirer une pellicule externe avant de pouvoir extraire la gélule.

Chaque plaquette thermoformée contient 10 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Les gélules d'HYCAMTIN ne doivent pas être ouvertes ou écrasées.

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

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/027/006

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

Date de première autorisation : 12/11/1996

Date du dernier renouvellement : 13/11/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYCAMTIN 1 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient du chlorhydrate de topotécan en quantité équivalente à 1 mg de topotécan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

Les gélules sont opaques, roses et portant les impressions « HYCAMTIN » et « 1 mg ».

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Les gélules d'HYCAMTIN sont indiquées en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute, chez lesquels la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas appropriée (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Mode d'administration

HYCAMTIN gélules doit être uniquement prescrit et le traitement surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques.

Posologie

Posologie initiale

La dose recommandée d'HYCAMTIN gélules est de 2,3 mg/m² de surface corporelle/jour administrée pendant cinq jours consécutifs, avec un intervalle de trois semaines entre le début de chaque cure. S'il est bien toléré, le traitement pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

La/les gélule(s) doivent être avalée(s) entière(s), et ne doivent pas être mâchée(s), écrasée(s) ou coupée(s).

Les gélules d'Hycamtin peuvent être prises pendant ou en dehors des repas (voir rubrique 5.2).

Avant l'administration de la première cure de topotécan, les patients doivent avoir un nombre de polynucléaires neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ et un taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

Posologie ultérieure

Le topotécan ne doit pas être ré administré à moins que le nombre de neutrophiles soit $\geq 1 \times 10^9/l$, le nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ et si le taux d'hémoglobine ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie pour la prise en charge d'une neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patients ayant eu une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour obtenir $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ (voire une réduction ultérieure à $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire).

Les doses doivent être réduites de la même manière si le nombre de plaquettes est inférieur à $25 \times 10^9/l$. Au cours des essais cliniques, le topotécan était arrêté s'il était nécessaire de réduire la dose à moins de $1,5 \text{ mg/m}^2$.

Pour les patients présentant une diarrhée de grade 3 ou 4, la dose doit être réduite de $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{j}$ pour les cures suivantes (voir rubrique 4.4). Pour les patients présentant une diarrhée de grade 2, la dose pourra être réduite selon les mêmes modalités.

Une prise en charge précoce de la diarrhée à l'aide de médicaments anti-diarrhéiques est importante. En cas de diarrhée sévère, une réhydratation hydro-électrolytique orale ou intraveineuse peut s'avérer nécessaire avec interruption du traitement par topotécan (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Posologie chez les patients insuffisants rénaux

Chez les patients ayant un carcinome du poumon à petites cellules et une clairance de la créatinine comprise entre 30 et 49 ml/min , la dose recommandée de topotécan oral en monothérapie est de $1,9 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant cinq jours consécutifs. Si cette dose a été bien tolérée, elle pourra être augmentée à $2,3 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour les cures suivantes (voir rubrique 5.2).

Les données limitées issues de patients Coréens avec une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min suggèrent qu'une réduction supplémentaire de la dose peut s'avérer nécessaire (voir rubrique 5.2).

Les données disponibles sont insuffisantes pour établir une recommandation chez les patients avec une clairance de la créatinine $< 30 \text{ ml/min}$.

Posologie chez les patients insuffisants hépatiques

La pharmacocinétique d'HYCAMTIN, gélules n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patients ayant une fonction hépatique diminuée. Les données disponibles sont insuffisantes avec HYCAMTIN, gélules pour établir une recommandation de dose pour ce groupe de patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données chez l'enfant sont limitées, c'est pourquoi aucune recommandation de traitement par HYCAMTIN dans la population pédiatrique ne peut être apportée (voir rubrique 5.1).

Sujet âgés

Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les patients de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes. Toutefois, dans les deux études où le topotécan était administré à la fois par voie orale et intraveineuse, les patients âgés de plus de 65 ans recevant du topotécan oral ont présenté une augmentation des diarrhées chimio-induites par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.3 Contre-indications

HYCAMTIN est contre-indiqué en cas :

- d'antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients,
- d'allaitement (voir rubrique 4.6)
- de myélosuppression sévère antérieure au début de la première cure, avec un nombre de polynucléaires neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/l$ et/ou de plaquettes $< 100 \times 10^9/l$.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La toxicité hématologique est liée à la dose et l'hémogramme complet incluant les plaquettes doit être surveillé régulièrement (voir rubrique 4.2).

Comme avec d'autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une myélosuppression sévère. Une myélosuppression conduisant à des sepsis et des décès liés à des sepsis ont été rapportés chez des patients traités par topotécan (voir rubrique 4.8).

Les neutropénies induites par le topotécan peuvent être à l'origine de colites neutropéniques. Des colites neutropéniques d'évolution fatale ont été rapportées au cours d'essais cliniques réalisés avec le topotécan. Une colite neutropénique doit être suspectée chez les patients présentant une fièvre, une neutropénie et des douleurs abdominales évocatrices de cette pathologie.

Le topotécan a été associé à des cas de pathologie pulmonaire interstitielle, certaines ayant eu une évolution fatale (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent : antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, cancer du poumon, irradiations thoraciques et prise de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une pathologie pulmonaire interstitielle (par exemple toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie), et le topotécan doit être arrêté si un nouveau diagnostic de pathologie pulmonaire interstitielle est confirmé.

Le topotécan seul et le topotécan en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte lors de la prescription d'HYCAMTIN, par exemple dans le cas où l'on envisage de traiter des patients présentant un risque accru de saignement de la tumeur.

Comme attendu, les patients avec un faible indice de performance ($PS > 1$) ont un taux de réponse plus faible et une incidence plus élevée de complications, telles qu'une fièvre, une infection et un sepsis (voir rubrique 4.8). Une évaluation précise de l'indice de performance au moment où le traitement est administré est importante, afin de s'assurer que l'état des patients ne s'est pas dégradé en indice de performance 3.

Le topotécan est en partie éliminé par voie rénale et une insuffisance rénale peut entraîner une augmentation de l'imprégnation en topotécan. La dose recommandée pour les patients recevant du topotécan oral avec une clairance de la créatinine inférieure à 30 ml/min n'a pas été établie. Il n'est pas recommandé d'utiliser le topotécan chez ces patients.

Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie comprise entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu une dose de topotécan par voie intra-veineuse de 1,5 mg/m² pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée, cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de topotécan chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie ≥ 10 mg/dl). Il n'est pas recommandé d'utiliser topotécan chez ces patients.

Des diarrhées, incluant des diarrhées sévères nécessitant une hospitalisation, ont été rapportées au cours d'un traitement par topotécan oral. Les diarrhées liées au topotécan oral peuvent survenir au même moment que les neutropénies chimio-induites et leurs séquelles. Une communication avec les patients sur ces effets indésirables, avant l'administration du produit et une prise en charge précoce de tous les premiers signes et symptômes de la diarrhée sont importants. Les diarrhées chimio-induites sont associées à une morbidité significative et peuvent menacer le pronostic vital. En cas de diarrhées survenant en cours de traitement par topotécan oral, il est conseillé aux médecins de prendre en charge de manière intensive les diarrhées. Les recommandations cliniques décrivant la prise en charge intensive des diarrhées chimio-induites incluent des recommandations spécifiques pour l'information et la sensibilisation des patients, la prise en compte des premiers signes annonciateurs, l'utilisation d'agents anti-diarrhéiques et d'antibiotiques, les modifications concernant l'hydratation et le régime alimentaire, et la nécessité d'une hospitalisation (voir rubriques 4.2 et 4.8).

L'administration intraveineuse du topotécan doit être envisagée dans les situations cliniques suivantes : vomissements incontrôlés, difficulté à avaler, diarrhées incontrôlées, état clinique et prise de médicament pouvant altérer la mobilité gastro-intestinale et l'absorption du médicament.

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

Aucune étude de pharmacocinétique d'interaction *in vivo* chez l'homme n'a été réalisée.

Le topotécan n'inhibe pas chez l'homme les enzymes P450 (voir rubrique 5.2). Au cours d'une étude de population avec la forme intraveineuse, la pharmacocinétique du topotécan total (forme active et inactive) ne semble pas avoir été significativement modifiée par l'association au granisétron, à l'ondansétron, à la morphine ou aux corticostéroïdes.

Le topotécan est un substrat de l'ABCB1 (glycoprotéine P) et de l'ABCG2 (BCRP). Les inhibiteurs de l'ABCB1 et ABCG2 administrés avec le topotécan oral ont entraîné une augmentation de l'exposition au topotécan.

La cyclosporine A (un inhibiteur de l'ABCB1, ABCC1 [MRP-1], et le CYP3A4) administré avec le topotécan oral a augmenté d'environ 2 à 2,5 fois l'ASC du topotécan par rapport au contrôle.

La survenue de réactions indésirables doit être étroitement surveillée chez les patients lorsque le topotécan oral est administré avec un médicament connu pour inhiber l'ABCB1 ou de l'ABCG2 (voir rubrique 5.2).

Lorsque le topotécan est utilisé en association avec d'autres produits de chimiothérapie, les doses de chacun de ces médicaments peuvent être réduites afin d'améliorer leur tolérance. Cependant, il existe une interaction distincte et séquence-dépendante en cas d'association à des dérivés du platine. Cette interaction dépend du jour d'administration du dérivé du platine : jour 1 ou jour 5 de l'administration du topotécan. Si le cisplatine ou le carboplatine est donné au premier jour d'administration du topotécan, une dose plus faible de chacun des produits doit être administrée afin d'améliorer la tolérance, en comparaison avec la dose de chacun des produits qui doit être donnée si le dérivé du platine est administré le 5^{ème} jour de l'administration du topotécan. Les données sur l'association de topotécan avec d'autres chimiothérapies sont actuellement insuffisantes.

La pharmacocinétique du topotécan est généralement inchangée lorsqu'il est co-administré avec la ranitidine.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, des méthodes de contraception efficaces doivent être conseillées lorsque l'un des partenaires est traité par topotécan.

Femmes en âge d'avoir des enfants

Les études précliniques ont montré que le topotécan est responsable de malformations et de mortalité embryon-fœtale (voir rubrique 5.3). Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, le topotécan peut entraîner une souffrance fœtale et il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse durant le traitement par le topotécan.

Grossesse

Si le topotécan est utilisé durant la grossesse, ou si la patiente tombe enceinte durant le traitement par le topotécan, elle doit être avertie des dangers probables pour le fœtus.

Allaitement

Le topotécan est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). En l'absence de données relatives au passage du topotécan dans le lait maternel humain, l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement.

Fécondité

Aucun effet sur la fertilité masculine ou féminine n'a été observé dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat (voir rubrique 5.3). Cependant, comme d'autres produits cytotoxiques, le topotécan est génotoxique et des effets sur la fertilité, y compris la fertilité masculine, ne peuvent être exclus.

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

Aucune étude n'a été conduite sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, au cas où une fatigue ou une asthénie persiste, l'attention doit être attirée sur les risques liés à la conduite ou à l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Au cours des essais cliniques réalisés chez des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules en rechute, la toxicité hématologique du topotécan oral en monothérapie était dose limitante. La toxicité était prévisible et réversible. Il n'y avait pas de signes de toxicité cumulative hématologique ou non-hématologique.

Les fréquences associées aux effets indésirables hématologiques et non-hématologiques présentés sont celles des effets indésirables considérés comme étant liés/peut-être liés au traitement par topotécan oral.

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par classe d'organe et par fréquence absolue (à partir de tous les effets indésirables rapportés). Les fréquences sont définies comme : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés et les fréquences non connues (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité :

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : neutropénie fébrile, neutropénie (voir Affections gastro-intestinales)
thrombocytopénie, anémie, leucopénie

Fréquent : pancytopénie

Fréquence indéterminée : saignements sévères (associés à la thrombocytopénie)

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : pathologie pulmonaire interstitielle (dont certains cas d'évolution fatale)

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées (pouvant tous être sévères), pouvant entraîner une déshydratation (voir rubriques 4.2 et 4.4),

Fréquent : douleurs abdominales¹, constipation, mucite, dyspepsie

¹ Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : alopecie

Fréquent : prurit

Troubles de la nutrition et du métabolisme

Très fréquent : anorexie (qui peut être sévère)

Infections et infestations

Très fréquent : infection

Fréquent : sepsis²

² Des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités avec topotécan (voir rubrique 4.4)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fatigue

Fréquent : asthénie, pyrexie, malaise.

Affections du système immunitaire

Fréquent : réaction d'hypersensibilité, dont rash.

Non connue : réaction anaphylactique, angioedème, urticaire.

Affections hépatobiliaires

Fréquent : hyperbilirubinémie

L'incidence des effets indésirables listés ci-dessus peut potentiellement être plus élevée chez les patients ayant un faible indice de performance.

Les données de sécurité présentées sont basées sur des données intégrant un groupe de 682 patients avec un cancer du poumon en rechute, à qui ont été administrées 2536 cures de topotécan en monothérapie par voie orale (275 patients avec CPPC en rechute et 407 avec un cancer du poumon non à petites cellules en rechute).

Hématologiques

Neutropénie : des neutropénies sévères (Grade 4 - nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) sont survenues chez 32 % des patients, au cours de 13 % des cures. Le délai médian d'apparition d'une neutropénie sévère était de 12 jours avec une durée médiane de 7 jours. Dans 34% des cures avec neutropénie sévère, la durée était > 7 jours. Lors de la cure 1, l'incidence était de 20 %, à la quatrième cure, l'incidence était de 8 %. Une infection, un sepsis et une neutropénie fébrile sont survenues chez 17 %, 2 % et 4 % des patients. Un décès lié à un sepsis est survenu chez 1 % des patients. Une pancytopenie a été rapportée (voir rubrique 4.4). Des facteurs de croissance ont été administrés chez 19 % des patients au cours de 8 % des cures (voir rubrique 4.4).

Thrombocytopenie : des thrombocytopenies sévères (Grade 4 - plaquettes inférieures à $10 \times 10^9/l$) sont survenues chez 6 % des patients, au cours de 2 % des cures. Le délai médian d'apparition d'une thrombocytopenie sévère était de 15 jours avec une durée médiane de 2,5 jours. Au cours de 18 % des cures avec thrombocytopenie sévère, la durée était > 7 jours. Les thrombocytopenies modérées (Grade 3 - plaquettes entre $10,0$ et $50,0 \times 10^9/l$) sont survenues chez 29 % des patients au cours de 14 % des cures. Une transfusion de plaquettes a été effectuée chez 10 % des patients au cours de 4 % des cures. Des cas de séquelles significatives liées à la thrombocytopenie incluant des décès dus à des saignements de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.

Anémie : des anémies modérées à sévères (Grade 3 et 4 – Hb $\leq 8,0$ g/dl) survenant chez 25 % des patients (12 % des cures). Le délai médian d'apparition d'une anémie modérée à sévère était de 12 jours avec une durée médiane de 7 jours. Dans 46 % des cures avec anémie modérée à sévère, la durée était > 7 jours. Une transfusion de globules rouges a été effectuée chez 30 % des patients (13 % des cures). De l'érythropoïétine a été administrée chez 10 % des patients dans 8 % des cures.

Non-hématologiques

Les effets non-hématologiques le plus souvent rapportés, quelle que soit la causalité, ont été des nausées (37 %), diarrhée (29 %), fatigue (26 %), vomissements (24 %), alopecies (21 %) et anorexie (18 %). Pour les cas sévères (CTC grade 3/4) rapportés comme étant liés / possiblement liés à l'administration de topotécan, l'incidence était de 5 % pour les diarrhées (voir rubrique 4.4), de 4 % pour la fatigue, de 3 % pour les vomissements, de 3 % pour les nausées et de 2 % pour l'anorexie.

L'incidence totale des diarrhées induites par le topotécan était de 22 %, dont 4 % de grade 3 et 0,4 % de grade 4. Les diarrhées induites par le topotécan étaient plus fréquentes chez les patients de plus de 65 ans (28 %) que chez les moins de 65 ans (19 %).

Une alopecie complète liée / possiblement liée à l'administration de topotécan a été observée chez 9 % des patients et une alopecie partielle liée / possiblement liée à l'administration de topotécan chez 11 % des patients.

La prise en charge thérapeutiques des effets indésirables non-hématologiques a inclus des agents anti émétiques, donnés à 47% des patients au cours de 38 % des cures, et des agents anti diarrhéiques, donnés à 15 % des patients au cours 6 % des cures. Un antagoniste 5HT3 a été administré à 30 % des patients au cours de 24 % des cures. Le loperamide a été administré à 13 % des patients dans 5 % des cures. Le délai médian de l'apparition des diarrhées de grade 2 ou plus était de 9 jours.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés chez des patients traités par topotécan administré sous formes de gélules (jusqu'à 5 fois la dose recommandée) ou par voie intraveineuse (jusqu'à 10 fois la dose recommandée). Les signes et symptômes observés lors d'un surdosage étaient similaires aux effets indésirables associés au topotécan (voir rubrique 4.8). Les complications principales d'un surdosage sont une myélosuppression et une mucite. De plus, des cas d'élévation des enzymes hépatiques ont été rapportés lors de surdosage en topotécan administré par voie intraveineuse.

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage en topotécan. Toute prise en charge complémentaire doit être définie en fonction du tableau clinique ou des recommandations des centres antipoisons, lorsqu'elles sont disponibles.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Autre agent antinéoplasique: code ATC : L01XX17

L'activité anti-tumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topoisomérase I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Topotécan inhibe la topoisomérase I en stabilisant le complexe covalent enzyme/ADN (ayant une cassure monobrin), étape intermédiaire du mécanisme catalytique. L'inhibition de la topoisomérase I par topotécan se traduit au niveau cellulaire par l'induction de lésions simple-brin de l'ADN.

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

Une étude de phase III (étude 478) comparait le topotécan oral et le traitement symptomatique optimal [BSC] (n=71) avec le BSC seul (n=70) chez des patients ayant eu une rechute après un traitement de première ligne (le temps médian de progression [TMP] après traitement de première ligne : 84 jours pour topotécan oral + BSC, 90 jours pour BSC seul) et chez qui la réintroduction de la première ligne de chimiothérapie intraveineuse n'était pas appropriée. Le groupe topotécan oral + BSC présentait une amélioration significative de la survie globale comparé au groupe BSC seul (Log-rank $p=0,0104$). Le hazard ratio non ajusté du groupe topotécan oral + BSC comparé au groupe BSC seul était de 0,64 (95 % IC : 0,45 – 0,90). La médiane de survie des patients traités avec topotécan + BSC était de 25,9 semaines (95% I.C. 18,3 ; 31,6) contre 13,9 semaines (95% I.C. 11,1 ; 18,6) pour les patients recevant le BSC seul ($p=0,0104$).

L'auto évaluation des symptômes des patients utilisant une évaluation ouverte montre une tendance à l'amélioration des symptômes avec le topotécan oral + BSC.

Une étude de phase II (Etude 065) et une étude de phase III (Etude 396) ont été menées pour évaluer l'efficacité du topotécan oral *versus* le topotécan intraveineux chez des patients en rechute depuis plus de 90 jours après la fin d'un premier traitement par chimiothérapie (voir tableau 1). Le topotécan oral et intraveineux montre une palliation des symptômes similaires chez les patients ayant un CPPC en rechute sensible auto évaluant leurs symptômes sur une échelle ouverte dans chacune de ces deux études.

Tableau 1. Résumé de la survie, du taux de réponse et du temps de progression chez des patients atteints d'un CPPC traités par Hycamtin oral ou Hycamtin intraveineux

	Etude 065		Etude 396	
	topotécan oral	topotécan intraveineux	topotécan oral	topotécan intraveineux
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Médiane de survie (semaines) (IC 95 %)	32,3 (26,3 - 40,9)	25,1 (21,1 - 33,0)	33,0 (29,1 - 42,4)	35,0 (31,0 - 37,1)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,88 (0,59 - 1,31)		0,88 (0,7 - 1,11)	
Taux de réponse (%) (IC 95 %)	23,1 (11,6 - 34,5)	14,8 (5,3 - 24,3)	18,3 (12,2 - 24,4)	21,9 (15,3 - 28,5)
Différence entre les taux de réponse (IC 95 %)	8,3 (-6,6 - 23,1)		-3,6 (-12,6 - 5,5)	
Temps median de progression (semaines) (IC 95 %)	14,9 (8,3 - 21,3)	13,1 (11,6 - 18,3)	11,9 (9,7 - 14,1)	14,6 (13,3 - 18,9)
Hazard ratio (IC 95 %)	0,90 (0,60 - 1,35)		1,21 (0,96 - 1,53)	

N = nombre total de patients traités

IC = intervalle de confiance

Pédiatrie

La tolérance et l'efficacité du topotécan oral n'ont pas été étudiées dans la population pédiatrique.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique du topotécan après administration orale a été évaluée chez les patients atteints de cancer après administration de doses de 1,2 à 3,1 mg/m²/jour et 4 mg/m²/jour pendant 5 jours. La biodisponibilité du topotécan oral (sous forme totale et lactone) chez l'homme est d'environ 40 %. Les concentrations plasmatiques du topotécan total (i.e. formes lactone et carboxylate) et du topotécan lactone (forme active) présentent un pic respectivement à environ 2 heures et 1,5 heures, et diminuent de manière bi-exponentielle avec une demi-vie moyenne terminale d'environ 3,0 à 6,0 heures.

L'imprégnation totale (ASC) augmente à peu près proportionnellement avec la dose. Il n'y a pas ou peu d'accumulation du topotécan lors de l'administration de doses répétées journalières et il n'a pas été mis en évidence de modification de la PK après administration de doses multiples. Les études pré cliniques indiquent une faible liaison du topotécan aux protéines plasmatiques (35 %) et une distribution entre les cellules sanguines et le plasma assez homogène.

La voie principale de clairance du topotécan est l'hydrolyse du cycle lactone pour former un carboxylate à cycle ouvert. A part l'hydrolyse, le topotécan est principalement éliminé par les reins, dont une petite partie est métabolisée en un métabolite N-déméthylé (SB-209780) identifié dans le plasma, les urines et les fèces. La quantité totale de molécules apparentées au topotécan après 5 jours de traitement quotidienne retrouvées représente 49 à 72 % de la dose de topotécan administrée par voie orale. Approximativement 20 % est éliminé sous forme de topotécan total et 2 % sous forme de N-déméthyl-topotécan dans l'urine. L'élimination fécale du topotécan sous forme totale représente 33 % alors que l'élimination fécale du N-déméthyl-topotécan est de 1,5 %. Au total, le métabolite N-déméthylé représente en moyenne moins de 6 % (intervalle entre 4 et 8 %) de l'ensemble des molécules apparentées au médicament retrouvées dans l'urine et les fèces. Les dérivés O-glucuro-

conjugué du topotécan et du N-déméthyl-topotécan ont été retrouvés dans les urines. Le rapport moyen des ASC métabolite/molécule mère était inférieur à 10 % à la fois pour le topotécan total et le topotécan lactone.

In vitro, le topotécan n'a pas inhibé chez l'homme ni les enzymes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ou CYP4A, ni les enzymes cytosoliques (la dihydropyrimidine ou la xanthine oxydase).

Après la co-administration de l'inhibiteur de ABCB1 (P-gp) et ABCG2 (BCRP), d'elacridar (GF120918), à 100 à 1 000 mg avec du topotécan oral, l'ASC $0-\infty$ du topotécan lactone et du topotécan total augmentait d'environ 2,5 fois (voir rubrique 4.5 pour conseil).

L'administration de cyclosporine A (15 mg/kg) par voie orale, un inhibiteur des transporteurs ABCB1 (P-gp) et ABCC1 (MRP-1), également métabolisé par l'enzyme CYP3A4, dans les 4 heures suivant la prise de topotécan oral a augmenté l'ASC normalisée à la dose du topotécan lactone et du topotécan totale respectivement d'environ 2,0 et 2,5 fois (voir rubrique 4.5).

La mesure de l'imprégnation était similaire après un repas riche en graisse et à jeun alors que le t_{max} était retardé de 1,5 à 3 heures (topotécan lactone) et de 3 à 4 heures (topotécan total).

La pharmacocinétique du topotécan oral n'a pas été étudiée chez les patients avec une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2 et 4.4).

Les résultats d'une analyse croisée suggèrent qu'une exposition au topotécan lactone, forme active du topotécan après administration, augmente avec la diminution de la fonction rénale. La moyenne géométrique des valeurs de l'ASC $_{(0-\infty)}$ à dose normalisée de topotécan lactone était de 9,4 ; 11,1 et 12,0 ng*h/ml chez des sujets dont la valeur de la clairance de la créatinine était respectivement, supérieure à 80 ml/min, de 50 à 80 ml/min et de 30 à 49 ml/min. Dans cette analyse, la clairance de la créatinine était calculée en utilisant la formule de Cockcroft-Gault. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant le débit de filtration glomérulaire (ml/min) estimé par la formule MDRD corrigée pour le poids. Les patients avec une clairance de la créatinine > 60 ml/min ont été inclus dans les études d'efficacité/tolérance du topotécan. Par conséquent, l'utilisation d'une dose initiale normale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère est considérée comme établie (voir rubrique 4.2).

A un même degré d'insuffisance rénale, les patients Coréens insuffisants rénaux sont généralement plus exposés que les patients non-Asiatiques. La signification clinique de ces observations n'est pas totalement élucidée. Chez les patients Coréens, les moyennes géométriques des valeurs de l'ASC $_{(0-\infty)}$ à dose normalisée de topotécan lactone étaient de 7,9 ; 12,9 et 19,7 ng*h/ml chez les sujets dont les valeurs de la clairance de la créatinine étaient respectivement supérieures à 80 ml/min, de 50 à 80 ml/min et de 30 à 49 ml/min (voir rubriques 4.2 et 4.4). Il n'y a pas d'autres données sur les patients asiatiques insuffisants rénaux que celles disponibles sur les patients Coréens.

Une analyse croisée incluant 217 patients avec des tumeurs solides à un stade avancé indiquait que le sexe ne modifiait pas la pharmacocinétique d'HYCAMTIN gélule de manière cliniquement pertinente.

5.3 Données de sécurité précliniques

Topotécan, de par son mécanisme d'action, s'est montré génotoxique *in vitro* lors des tests sur cellules de mammifères (cellules de lymphome de souris et lymphocytes humains) et *in vivo* sur les cellules de la moelle osseuse de souris. Topotécan s'est également révélé embryotoxique et foetotoxique lorsqu'il est administré chez le rat et le lapin.

Dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat avec le topotécan, il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité mâles et ou femelle ; cependant, chez les femelles, une ovulation multiple et une légère augmentation de la perte pré-implantatoire ont été observées.

Le potentiel carcinogène du topotécan n'a pas été étudié.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Une gélule contient :

Huile végétale hydrogénée
Monostéarate de glycérol

Gélule :

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Oxyde de fer rouge (E172)

Scellage :

Gélatine

Encre d'impression noire contenant :

- oxyde de fer noir (E172),
- laque,
- alcool déshydraté (voir la notice pour plus d'information),
- propylène glycol,
- alcool isopropylique,
- alcool butylique,
- solution d'ammoniaque forte,
- hydroxyde de potassium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver au froid (entre 2°C et 8°C)

Conserver les plaquettes thermoformées dans leur emballage extérieur afin de protéger ce médicament de la lumière.

Ne pas congeler.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chlorure de polyvinyle blanc / blister en polychlorotrifluoroéthylène scellé avec de l'aluminium / Polyéthylenterephthalate (PET) / couche de papier additionnelle.

Les plaquettes thermoformées sont scellées avec un système de protection enfant nécessitant de retirer une pellicule externe avant de pouvoir extraire la gélule.

Chaque plaquette thermoformée contient 10 gélules.

6.7 Précautions particulières d'élimination

Les gélules d'HYCAMTIN ne doivent pas être ouvertes ou écrasées.
Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/96/027/007

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

Date de première autorisation : 12/11/1996
Date du dernier renouvellement : 13/11/2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.
Strada Provinciale Asolana 90
43056 San Polo di Torrile
Parma
Italie

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Royaume-Uni

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de Gestion du Risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

Lorsque la date de soumission d'un PSUR coïncide avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents peuvent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****Flacon 1 x 1 mg****Flacon 5 x 1 mg****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

HYCAMTIN 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
topotécan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

La teneur en principe actif dans le flacon est de 1 mg par ml lorsque la reconstitution est faite selon les recommandations (voir Notice).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide tartrique (E 334), mannitol (E 421), acide chlorhydrique (E 507), hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 x 1 mg

5 x 1 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. A reconstituer avant administration.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

MISE EN GARDE : agents cytotoxiques, instructions particulières de manipulation (voir Notice).
Tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, y compris les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinérés à température élevée. Les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/96/027/005 : flacon 1 x 1 mg
EU/1/96/027/004 : flacon 5 x 1 mg

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

HYCAMTIN 1 mg
Poudre pour solution à diluer pour perfusion
topotécan
Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voir la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 mg flacon

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****Flacon 1 x 4 mg****Flaxon 5 x 4 mg****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
topotécan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

La teneur en principe actif dans le flacon est de 1 mg par ml lorsque la reconstitution est faite selon les recommandations (voir Notice).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide tartrique (E 334), mannitol (E 421), acide chlorhydrique (E 507), hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

1 x 4 mg

5 x 4 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse. A reconstituer avant administration.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

MISE EN GARDE : agents cytotoxiques, instructions particulières de manipulation (voir Notice). Tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, y compris les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinérés à température élevée. Les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/96/027/003 : flacon 1 x 4 mg
EU/1/96/027/001 : flacon 5 x 4 mg

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

HYCAMTIN 4 mg
Poudre pour solution à diluer pour perfusion
topotécan
Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voir la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

4 mg flacon

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYCAMTIN 0,25 mg gélules
topotécan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate de topotécan équivalent à 0,25 mg de topotécan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Les gélules d'HYCAMTIN ne doivent être ni cassées ni écrasées.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

MISE EN GARDE : agent cytotoxique, instructions particulières de manipulation (voir Notice).

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/96/027/006

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

hycamtin 0,25 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

BLISTER

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYCAMTIN 0,25 mg gélules
topotécan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYCAMTIN 1 mg gélules
topotécan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque gélule contient du chlorhydrate de topotécan équivalent à 1 mg de topotécan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

10 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Les gélules d'HYCAMTIN ne doivent être ni cassées ni écrasées.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Ne pas congeler.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

MISE EN GARDE : agent cytotoxique, instructions particulières de manipulation (voir Notice).

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

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

EU/1/96/027/007

13. NUMERO DE LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

hycamtin 1 mg

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

BLISTER

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

HYCAMTIN 1 mg gélules
topotécan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Novartis Europharm Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Hycamtin 1 mg

Hycamtin 4 mg

poudre pour solution à diluer pour perfusion
topotécan

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Hycamtin et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hycamtin
3. Comment utiliser Hycamtin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Hycamtin
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Hycamtin et dans quel cas est-il utilisé

Hycamtin aide à détruire les tumeurs. Un médecin ou un(e) infirmier(e) vous administrera le médicament sous la forme d'une perfusion dans une veine (un goutte-à-goutte) à l'hôpital.

Hycamtin est utilisé dans le traitement :

- **du cancer de l'ovaire ou du cancer du poumon à petites cellules** réapparus après une chimiothérapie,
- **du cancer avancé du col de l'utérus** quand un traitement par chirurgie et/ou radiothérapie n'est pas possible. Lors du traitement du cancer du col de l'utérus, Hycamtin est associé à un autre médicament appelé cisplatine.

Votre médecin décidera avec vous si le traitement par Hycamtin est plus adapté qu'un nouveau traitement par votre chimiothérapie initiale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Hycamtin

N'utilisez jamais Hycamtin :

- **si vous êtes allergique** (*hypersensible*) au topotécan ou à l'un des autres composants contenus dans Hycamtin.
 - **si vous allaitez.**
 - **si votre taux de cellules sanguines est trop faible.** Votre médecin vous informera sur la base des résultats de votre dernière analyse sanguine.
- ➔ Si vous vous trouvez dans au moins un de ces cas, **parlez-en à votre médecin.**

Faites attention avec Hycamtin :

Vous devez informer votre médecin avant de débiter votre traitement :

- **si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie.** Votre dose d'Hycamtin peut nécessiter un ajustement.
- **si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être.**
- **si vous envisagez une paternité.**

Hycamtin peut avoir un effet néfaste sur un bébé conçu avant, pendant ou peu de temps après le traitement. Vous devrez avoir recours à une méthode de contraception efficace. Demandez conseil à votre médecin.

→ Si vous vous trouvez dans au moins un de ces cas, **parlez-en à votre médecin.**

Autres médicaments et Hycamtin

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des produits à base de plantes ou des médicaments obtenus sans ordonnance, **parlez-en à votre médecin.**

N'oubliez pas d'informer votre médecin si vous commencez à prendre tout autre médicament pendant que vous prenez Hycamtin.

Hycamtin avec des aliments et boissons

Il n'y a pas d'interaction connue entre Hycamtin et l'alcool. Toutefois, vous devez vérifier auprès de votre médecin s'il vous est possible de boire de l'alcool pendant le traitement.

Grossesse et allaitement

Hycamtin n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Cela peut avoir un effet néfaste sur un bébé conçu avant, pendant ou peu de temps après le traitement. Vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace. Demandez conseil à votre médecin. N'envisagez pas de grossesse ni de paternité tant que votre médecin ne vous aura pas précisé s'il était possible de le faire en toute sécurité.

Les hommes traités envisageant de concevoir un enfant devront s'adresser à leur médecin afin d'être conseillés en terme de planification de la conception ou du traitement. Si une grossesse survient durant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.

N'allaitez pas si vous êtes traitée par Hycamtin. Ne reprenez pas l'allaitement tant que votre médecin ne vous aura pas précisé s'il était possible de le faire en toute sécurité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que vous vous sentiez fatigué pendant le traitement par Hycamtin. Si vous vous sentez fatigué ou faible, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

3. Comment utiliser Hycamtin

La dose d'Hycamtin qui vous sera administrée est définie par votre médecin en fonction :

- **de votre taille** (surface corporelle mesurée en mètres carrés).
- **des résultats de vos analyses de sang** effectuées avant le traitement.
- **de la pathologie traitée.**

La dose habituelle est :

- **pour le cancer de l'ovaire et le cancer du poumon à petites cellules** : 1,5 mg par mètre carré de surface corporelle par jour.
- **pour le cancer du col de l'utérus** : 0,75 mg par mètre carré de surface corporelle par jour.

Lors du traitement du cancer du col de l'utérus, Hycamtin est associé à un autre médicament, appelé *cisplatine*. Votre médecin vous recommandera la dose de *cisplatine* appropriée.

Comment Hycamtin est-il administré

Un médecin ou un(e) infirmier(e) vous administrera une dose adaptée d'Hycamtin par perfusion (en utilisant un goutte-à-goutte), généralement au niveau du bras sur une durée d'environ 30 minutes.

- pour le traitement du cancer de l'ovaire et du cancer du poumon à petites cellules, vous recevrez le traitement une fois par jour pendant 5 jours.
- pour le traitement du cancer du col de l'utérus, vous recevrez le traitement une fois par jour pendant 3 jours.

Ces modalités de traitement seront normalement répétées toutes les 3 semaines, pour tous ces cancers. Le traitement peut être adapté en fonction des résultats de vos analyses de sang régulières.

Arrêt du traitement

Votre médecin décidera quand arrêter le traitement.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Hycamtin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves : parlez-en à votre médecin

Ces effets indésirables **très fréquents** peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** traitées par Hycamtin :

- **Signes d'infection** : Hycamtin peut réduire le nombre de vos globules blancs et diminuer votre résistance aux infections. Ceci peut même mettre votre vie en danger. Ces signes incluent :
 - une fièvre
 - une grave détérioration de votre état général
 - des symptômes locaux tels qu'un mal de gorge ou des problèmes urinaires (par exemple, une sensation de brûlure en urinant, pouvant être une infection urinaire).
- Douleurs abdominales occasionnellement sévères, fièvre et éventuellement diarrhées (rarement avec du sang) pouvant être les signes d'une inflammation de l'intestin (*colite*).

Cet effet indésirable **rare** peut concerner **jusqu'à 1 personne sur 1000** traitées par Hycamtin :

- **Inflammation des poumons** (*maladie pulmonaire interstitielle*) : vous êtes plus à risque si vous avez une maladie pulmonaire préexistante, si vous avez reçu un traitement par irradiation des poumons ou si vous avez préalablement pris des médicaments ayant entraîné des dommages à vos poumons. Les signes incluent :
 - des difficultés à respirer
 - une toux
 - de la fièvre.

➔ Si vous présentez l'un des symptômes lié à ces effets, **parlez-en à votre médecin immédiatement**, une hospitalisation pouvant s'avérer nécessaire.

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** traitées par Hycamtin :

- Sensation de faiblesse et de fatigue (*anémie* temporaire). Dans certains cas, vous pourrez avoir besoin d'une transfusion sanguine.
- Bleus ou saignements inhabituels, provoqués par une diminution du nombre des cellules de la coagulation dans le sang. Cela peut conduire à un saignement important suite à de petites blessures telles que des petites coupures. Rarement, cela peut conduire à un saignement plus sévère (*hémorragie*). Parlez-en à votre médecin afin qu'il vous conseille sur le moyen de diminuer le risque de saignement.
- Perte de poids et d'appétit (*anorexie*) ; fatigue ; faiblesse.
- Mal au coeur (nausées) ; vomissements ; diarrhées ; douleurs d'estomac ; constipation.
- Inflammation et ulcérations dans la bouche, sur la langue et les gencives (aphtes).
- Température corporelle élevée (fièvre).
- Perte de cheveux.

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10** traitées par Hycamtin :

- Allergies ou réactions d'*hypersensibilité* (dont éruption cutanée).
- Jaunisse.
- Sensation de malaise.
- Sensations de démangeaisons.

Effets indésirables rares

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 1 000** traitées par Hycamtin :

- Allergies sévères ou réactions *anaphylactiques*.
- Gonflement provoqué par l'accumulation de liquide (*angio-œdème*).
- Légère douleur et inflammation au site d'administration.
- Eruption cutanée avec démangeaisons (ou *urticaire*).

Si vous êtes traitée pour un cancer du col de l'utérus, vous pouvez avoir les effets indésirables de l'autre médicament (*cisplatine*) qui vous sera donné en parallèle avec Hycamtin. Ces effets sont décrits dans la notice du cisplatine.

Déclaration des effets indésirables

→ Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre **médecin** ou votre **pharmacien**. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hycamtin

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser Hycamtin après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Hycamtin

- **La substance active est** le topotécan. Chaque flacon contient du chlorhydrate de topotécan équivalent à 1 mg ou 4 mg de topotécan.
- **Les autres composants sont** : acide tartrique (E 334), mannitol (E 421), acide chlorhydrique (E 507) et hydroxyde de sodium.

Qu'est-ce que Hycamtin et contenu de l'emballage extérieur

Hycamtin se présente sous forme d'une poudre pour solution à diluer pour perfusion. Il est disponible en boîtes contenant 1 ou 5 flacons, chaque flacon contient 1 mg ou 4 mg de topotécan. La poudre doit être reconstituée et diluée avant perfusion. Une fois reconstituée comme recommandé, le flacon contient 1 mg de substance active par ml.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

Fabricant :

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A, Strada Provinciale Asolana 90, 43056 San Polo di Torriole, Parme, Italie.

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Royaume-Uni

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nuremberg, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz
Tél: +33 800 45 57 99

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Norge

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Sandoz S.R.L.
Tel: +40 21 40751 60

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Sandoz A/S
Tel: +45 63 95 10 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

Information destinée aux professionnels de santé

Informations pour la reconstitution, la conservation, l'utilisation et l'élimination de Hycamtin

Reconstitution

Hycamtin 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstitué avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables pour obtenir 1 mg de topotécan par ml.

Hycamtin 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstitué avec 4 ml d'eau pour préparations injectables pour obtenir 1 mg de topotécan par ml.

Une dilution supplémentaire est nécessaire. Le volume adéquat de solution reconstituée doit être dilué avec, **soit** une solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium à 0,9 % m/V, **soit** une solution pour perfusion intraveineuse de glucose à 5 % m/V, afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 microgrammes par ml.

Conservation de la solution reconstituée

Le produit doit être utilisé immédiatement après avoir été préparé pour la perfusion. Si la reconstitution est effectuée dans des conditions strictes d'aseptie, la perfusion d'Hycamtin peut être réalisée dans les 12 heures à température ambiante (ou 24 heures s'il est conservé entre 2-8°C).

Manipulation et élimination

Les procédures habituelles pour la manipulation correcte et l'élimination des médicaments anti-tumoraux doivent être adoptées, c'est-à-dire :

- formation du personnel pour la reconstitution de la solution,
- pas de manipulation du médicament par des employées enceintes,
- lors de la reconstitution du médicament, le personnel doit porter des vêtements protecteurs y compris un masque, des lunettes protectrices et des gants,
- tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, y compris les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinérés à température élevée.
- les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau,
- en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

Notice : Information de l'utilisateur

Hycamtin 0,25 mg

Hycamtin 1 mg

gélules
topotécan

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Hycamtin et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Hycamtin
3. Comment prendre Hycamtin
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Hycamtin
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Hycamtin et dans quel cas est-il utilisé

Hycamtin aide à détruire les tumeurs.

Hycamtin est utilisé dans le traitement :

- **du cancer du poumon à petites cellules** réapparu après une chimiothérapie,

Votre médecin décidera avec vous si le traitement par Hycamtin est plus adapté qu'un nouveau traitement par votre chimiothérapie initiale.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Hycamtin

Ne prenez jamais Hycamtin :

- **si vous êtes allergique** (*hypersensible*) au topotécan ou à l'un des autres composants contenus dans Hycamtin.
 - **si vous allaitez.**
 - **si votre taux de cellules sanguines est trop faible.** Votre médecin vous en informera, sur la base des résultats de votre dernière analyse sanguine.
- ➔ Si vous vous trouvez dans au moins un de ces cas, **parlez-en à votre médecin.**

Faites attention avec Hycamtin :

Vous devez informer votre médecin avant de débiter votre traitement :

- **si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie.** Votre dose d'Hycamtin peut nécessiter un ajustement.
- **si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être.**
- **si vous envisagez une paternité.**

Hycamtin peut avoir un effet néfaste sur un bébé conçu avant, pendant ou peu de temps après le traitement. Vous devrez avoir recours à une méthode de contraception efficace. Demandez conseil à votre médecin.

➔ Si vous vous trouvez dans au moins un de ces cas, **parlez-en à votre médecin.**

Autres médicaments et Hycamtin

Si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, y compris des produits à base de plantes ou des médicaments obtenus sans ordonnance, **parlez-en à votre médecin.**

Le risque d'apparition d'effets indésirables peut être augmenté par la prise simultanée de ciclosporine A. Vous serez étroitement surveillé durant la prise de ces deux médicaments.

N'oubliez pas d'informer votre médecin si vous commencez à prendre tout autre médicament pendant que vous prenez Hycamtin.

Hycamtin avec des aliments et boissons

Il n'y a pas d'interaction connue entre Hycamtin et l'alcool. Toutefois, vous devez vérifier auprès de votre médecin s'il vous est possible de boire de l'alcool pendant le traitement.

Hycamtin gélules peut être pris pendant ou en dehors des repas.

La (les) gélule(s) doit (doivent) être avalée(s) entière(s), et ne doit (doivent) être ni mâchée(s), ni écrasée(s) ni ouverte(s).

Grossesse et allaitement

Hycamtin n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Cela peut avoir un effet néfaste sur un bébé conçu avant, pendant ou peu de temps après le traitement. Vous devrez utiliser une méthode de contraception efficace. Demandez conseil à votre médecin. N'envisagez pas de grossesse ni de paternité tant que votre médecin ne vous aura pas précisé s'il était possible de le faire en toute sécurité.

Les hommes traités envisageant de concevoir un enfant devront s'adresser à leur médecin afin d'être conseillés en terme de planification de la conception ou du traitement. Si une grossesse survient durant le traitement, prévenez immédiatement votre médecin.

N'allaitiez pas si vous êtes traitée par Hycamtin. Ne reprenez pas l'allaitement tant que votre médecin ne vous aura pas précisé s'il était possible de le faire en toute sécurité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que vous vous sentiez fatigué pendant le traitement par Hycamtin.

Si vous vous sentez fatigué ou faible, ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

Information importante concernant l'un des composants d'Hycamtin

Ce médicament contient des traces d'éthanol (alcool).

3. Comment prendre Hycamtin

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

La dose (et le nombre de gélules) d'Hycamtin qui vous est prescrite est définie par votre médecin, en fonction :

- **de votre taille** (surface corporelle mesurée en mètres carrés).
- **des résultats de vos analyses de sang** effectuées avant le traitement.
- **de la pathologie traitée.**

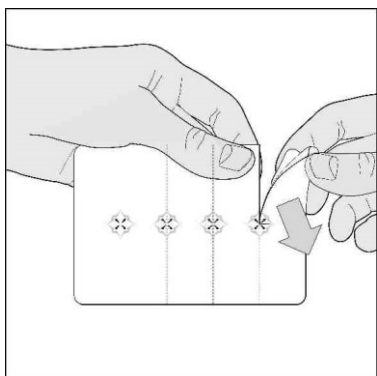
Toutes les gélules prescrites doivent être avalées entières, en une prise par jour pendant 5 jours.

Les gélules d'Hycamtin ne doivent être ni mâchées, ni écrasées, ni ouvertes. Si les gélules sont percées ou fuient, vous devez immédiatement procéder à un lavage minutieux de vos mains avec de l'eau et du savon. Si vous avez reçu du produit dans les yeux, rincez les immédiatement sous l'eau courante pendant au moins 15 minutes. Consultez votre médecin en cas de contact avec les yeux ou en cas de réaction cutanée.

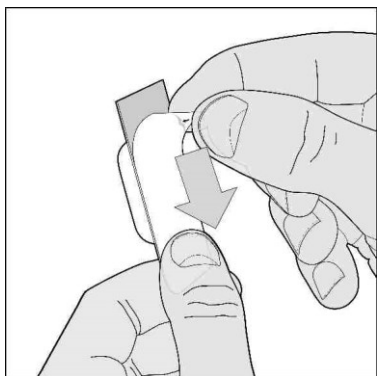
Comment extraire une gélule du blister

Ces gélules sont présentées dans un blister spécial afin d'éviter que des enfants ne puissent les extraire.

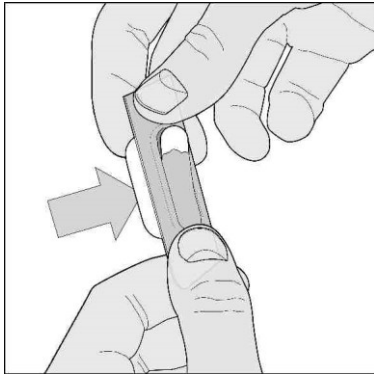
1. **Séparez une gélule:** déchirez selon les lignes de découpage afin de séparer une cupule de l'ensemble du blister.



2. **Retirez la pellicule externe:** en commençant par le coin coloré, soulevez puis détachez la pellicule de la cupule.



3. **Extraction de la gélule:** poussez délicatement la gélule sur une de ses extrémités, de manière à perforer la pellicule restante.



Si vous avez pris plus de Hycamtin que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris trop de gélules ou si un enfant a accidentellement pris ce médicament.

Si vous oubliez de prendre Hycamtin

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Prenez seulement la dose suivante à l'heure prévue.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, Hycamtin peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves : parlez-en à votre médecin

Ces effets indésirables **très fréquents** peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** traitées par Hycamtin :

- **Signes d'infection** : Hycamtin peut réduire le nombre de vos globules blancs et diminuer votre résistance aux infections. Ceci peut même mettre votre vie en danger. Ces signes incluent :
 - une fièvre
 - une grave détérioration de votre état général
 - des symptômes locaux tels qu'un mal de gorge ou des problèmes urinaires (par exemple, une sensation de brûlure en urinant, pouvant être une infection urinaire).
- **Diarrhées**. Cela peut être grave. Si vous avez plus de 3 épisodes de diarrhées par jour, vous devez contacter votre médecin immédiatement.
- Douleurs abdominales occasionnellement sévères, fièvre et éventuellement diarrhées (rarement avec du sang) pouvant être les signes d'une inflammation de l'intestin (*colite*).

Cet effet indésirable **rare** peut concerner jusqu'à **1 personne sur 1000** traitées par Hycamtin.

- Inflammation des poumons (*maladie pulmonaire interstitielle*) : vous êtes plus à risque si vous avez une maladie pulmonaire préexistante, si vous avez reçu un traitement par irradiation des poumons ou si vous avez préalablement pris des médicaments ayant entraîné des dommages à vos poumons.

Les signes incluent :

- des difficultés à respirer
- une toux
- de la fièvre.

➔ Si vous présentez l'un des symptômes lié à ces effets, **parlez-en à votre médecin immédiatement**, une hospitalisation pouvant s'avérer nécessaire.

Effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** traitées par Hycamtin :

- Sensation de faiblesse et de fatigue (*anémie* temporaire). Dans certains cas, vous pourrez avoir besoin d'une transfusion sanguine.
- Bleus ou saignements inhabituels, provoqués par une diminution du nombre des cellules de la coagulation dans le sang. Cela peut conduire à un saignement important suite à de petites blessures telles que des petites coupures. Rarement, cela peut conduire à un saignement plus sévère (*hémorragie*). Parlez-en à votre médecin afin qu'il vous conseille sur le moyen de diminuer le risque de saignement.
- Perte de poids et d'appétit (*anorexie*) ; fatigue ; faiblesse ;
- Mal au cœur (nausées), vomissements ;
- .
- Perte de cheveux.

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10** traitées par Hycamtin :

- Allergies ou réactions d'*hypersensibilité* (dont éruption cutanée).
- Inflammation et ulcérations dans la bouche, sur la langue et les gencives (aphtes)
- Température corporelle élevée (fièvre).
- douleurs d'estomac ; constipation, indigestion
- sensation de malaise
- Sensations de démangeaisons.

Effets indésirables peu fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 100** traitées par Hycamtin :

- Jaunisse.

Effets indésirables rares

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 1 000** traitées par Hycamtin :

- Allergies sévères ou réactions *anaphylactiques*.
- Gonflement provoqué par l'accumulation de liquide (*angio-œdème*).
- Eruption cutanée avec démangeaisons (ou *urticaire*).

Déclaration des effets indésirables

→ Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre **médecin** ou votre **pharmacien**. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Hycamtin

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser Hycamtin après la date de péremption mentionnée sur la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver la plaquette thermoformée dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Hycamtin

- **La substance active est** le topotécan. Chaque gélule contient du chlorhydrate de topotécan équivalent à 0,25 mg ou 1 mg de topotécan.
- **Les autres composants sont** : huile végétale hydrogénée, monostéarate de glycéryl, gélatine, dioxyde de titane (E171), et pour les gélules de 1 mg seulement, oxyde de fer rouge (E172). Les inscriptions des gélules sont imprimées avec de l'encre noire contenant : oxyde de fer noir (E172), laque, éthanol anhydre, propylène glycol, alcool isopropylique, butanol, solution d'ammoniaque forte et hydroxyde de potassium.

Qu'est-ce que Hycamtin et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules d'Hycamtin 0,25 mg sont de couleur blanche à blanc cassé et portent l'inscription « Hycamtin » et « 0,25 mg ».

Les gélules d'Hycamtin 1 mg sont de couleur rose et portent l'inscription « Hycamtin » et « 1 mg ».

Hycamtin est disponible sous forme de boîte contenant 10 gélules de 0,25 mg ou 1 mg de topotécan.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Royaume-Uni

Fabricant :

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A, Strada Provinciale Asolana 90, 43056 San Polo di Torrile, Parme, Italie.

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Royaume-Uni

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nuremberg, Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma
Tel.: +36 1 457 65 00

Danmark

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz
Tél: +33 800 45 57 99

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Norge

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Sandoz S.R.L.
Tel: +40 21 40751 60

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Sverige

Sandoz A/S
Tel: +45 63 95 10 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.