

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HYCAMTIN 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

HYCAMTIN 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Chaque flacon contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).

La quantité totale de substance active dans le flacon apporte 1 mg de substance active par ml après reconstitution selon les recommandations.

HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

La quantité totale de substance active dans le flacon apporte 1 mg de substance active par ml après reconstitution selon les recommandations.

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. INFORMATIONS 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

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

Posologie

Lorsque topotécan est utilisé en 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 $1,5 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle par 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

Le topotécan ne doit pas être réadministré à moins que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit $\geq 1 \times 10^9/l$, le nombre de plaquettes soit $\geq 100 \times 10^9/l$, et que le taux d'hémoglobine soit ≥ 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 $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour obtenir $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ (voire une réduction ultérieure à $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire).

Les doses doivent également être réduites si le nombre de plaquettes est inférieur à $25 \times 10^9/l$. Au cours des études cliniques lorsque la dose avait été réduite à $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ 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 $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ administrée en une perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1, 2 et 3. Le cisplatine est administré en perfusion intraveineuse le jour 1 à la dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, 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 à moins que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit $\geq 1,5 \times 10^9/l$, le nombre des plaquettes soit $\geq 100 \times 10^9/l$ et que le taux d'hémoglobine soit ≥ 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 $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour les cures suivantes (voire une réduction ultérieure à $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire).

Les doses doivent être réduites de la même manière si le nombre de plaquettes est inférieur à $25 \times 10^9/l$.

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

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

Les données sur l'utilisation de topotécan chez les patients présentant une insuffisance sévère de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 20 ml/min) sont insuffisantes. L'utilisation de topotécan dans ce groupe de patients n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

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 études cliniques réalisées 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 $\leq 1,5$ 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.

Patients insuffisants hépatiques

Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubine sérique comprise entre $1,5$ et 10 mg/dl) ont reçu topotécan par voie intraveineuse à une dose de $1,5$ mg/m²/jour pendant cinq jours toutes les trois semaines. Une diminution de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, les données sont insuffisantes pour recommander une posologie pour ce groupe de patients (voir rubrique 4.4).

Les données sur l'utilisation de topotécan chez les patients présentant une insuffisance sévère de la fonction hépatique (bilirubine sérique ≥ 10 mg/dl) due à une cirrhose sont insuffisantes. L'utilisation de topotécan dans ce groupe de patients n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- 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 évalué 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'études cliniques réalisées 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 utilisation de substances 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 en monothérapie et le topotécan en association avec le cisplatine sont couramment associés à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte lors de la prescription d'HYCAMTIN, par exemple si 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 (IP > 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 IP 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. L'utilisation de topotécan dans ces groupes de patients n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

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/jour 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 (voir rubrique 4.2).

Hycamtin contient du sodium.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Néanmoins, si une solution saline (solution de chlorure de sodium 0,9% p/v) est utilisée pour la dilution d'Hycamtin avant l'administration, la dose de sodium reçue serait alors supérieure.

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

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 administrée par voie 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 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants / Contraception chez les hommes et les femmes

Les études précliniques ont montré que le topotécan est responsable de malformations et de mortalité embryo-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.

Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, une méthode de contraception efficace doit être conseillée aux patients traités par topotécan et à leurs partenaires.

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.

Fertilité

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 études cliniques réalisées 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 plus 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 ($< 1/10\ 000$) et indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

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

Infections and infestations	
Très fréquent	Infection
Fréquent	Sepsis ¹
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie fébrile, neutropénie (voir « Affections gastro-intestinales »), thrombocytopénie, anémie, leucopénie
Fréquent	Pancytopénie
Indéterminée	Saignements sévères (associés à la thrombocytopénie)
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réaction d'hypersensibilité, dont rash
Rare	Réaction anaphylactique, angioedème, urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie (qui peut être sévère)
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 abdominales ² , mucites
Indéterminée	Perforation gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie
Fréquent	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fièvre, asthénie, fatigue
Fréquent	Malaise
Très rare	Extravasation ³
Indéterminée	Inflammation des muqueuses
¹ Des cas de décès dus à un sepsis ont été rapportés chez les patients traités par topotécan (voir rubrique 4.4).	
² Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4).	
³ Ces réactions ont été modérées et un traitement spécifique n'a, en général, pas été nécessaire.	

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 $< 0,5 \times 10^9/l$) 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 $< 25 \times 10^9/l$) 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 %), 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 été rapportées chez 4 % des patients.

Une fatigue a été observée chez environ 25 % des patients et une asthénie chez 16 % des patients recevant topotécan. Une fatigue et une asthénie sévère (Grade 3 ou 4) sont survenues à une fréquence de 3 % dans les deux cas.

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

Les autres événements sévères considérés comme liés ou possiblement liés au traitement par topotécan étaient l'anorexie (12 %), les malaises (3 %) et l'hyperbilirubinémie (1 %).

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) et sous forme de gélules (jusqu'à 5 fois la dose recommandée). Les signes et symptômes observés après 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle, Code ATC : L01CE01.

Mécanisme d'action

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.

Efficacité et sécurité cliniques

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 significative (voir rubrique 4.8).

Une analyse rétrospective complémentaire a été conduite chez 523 patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire. Dans l'ensemble, 87 réponses complètes et partielles ont été observées, dont 13 obtenues au cours des cycles 5 et 6, et 3 obtenues ultérieurement. Parmi 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 plus BSC ; 90 jours pour BSC seul) lorsque la réintroduction de la première ligne de chimiothérapie intraveineuse n'était pas appropriée. Dans le groupe topotécan oral plus BSC, une amélioration significative de la survie globale a été observée comparativement au groupe BSC seul (Log-rank p = 0,0104). Le hazard ratio non ajusté du groupe topotécan oral plus 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 oral plus 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 plus 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 topotécan oral ou 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 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 une autre étude clinique de Phase III randomisée comparant le topotécan intraveineux (IV) au cyclophosphamide, 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 une étude clinique randomisée comparative de Phase III réalisée par le « Gynecologic Oncology Group » (GOG 0179), l'association topotécan plus 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 IVB confirmé, en rechute ou réfractaire qui ne relève pas d'un traitement curatif par chirurgie et/ou radiothérapie. L'association topotécan plus 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 au jour 1, tous les 21 jours	Cisplatine 50 mg/m² au jour 1 + Topotécan 0,75 mg/m² aux jours 1-3, tous les 21 jours
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 préalable par cisplatine		
	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 - 0,82)	
Patients avec chimioradiothérapie préalable par cisplatine		
	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 - 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 plus cisplatine était de 4,6 mois (IC 95% : 2,6 - 6,1) contre 4,5 mois (IC 95% : 2,9 - 9,6) pour le bras cisplatine, avec un hazard ratio de 1,15 (0,59 - 2,23). Chez ces patientes (n = 102) avec récurrence après 180 jours, la survie médiane pour le bras topotécan plus cisplatine était de 9,9 mois (IC 95% : 7 - 12,6) contre 6,3 mois (IC 95% : 4,9 - 9,5) pour le bras cisplatine avec un hazard ratio de 0,75 (0,49 - 1,16).

Population pédiatrique

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

Dans une étude ouverte 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 anti-tumorale 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 concentrés de globules rouges, et cinquante (46 %) de 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

Distribution

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 des paramètres pharmacocinétiques 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.

Biotransformation

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 fécès. Le rapport moyen des ASC métabolite/molécule mère était < 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.

Élimination

La quantité totale de molécules apparentées au topotécan 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 topotécan 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 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).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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.

Insuffisance rénale

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.

Age/poids

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).

Population pédiatrique

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 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 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 préclinique

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 mâle 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. DONNÉES 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.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

HYCAMTIN 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre type I, avec bouchon en caoutchouc de butyle de couleur grise, scellée par une capsule aluminium recouverte par une capsule de plastique déchirable contenant 1 mg de topotécan.

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

HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon en verre type I, avec bouchon en caoutchouc de butyle de couleur grise, scellée par une capsule aluminium recouverte par une capsule de plastique déchirable contenant 4 mg de topotécan.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

HYCAMTIN 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Les contenus des flacons d'HYCAMTIN 1 mg doivent être reconstitués avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables. Puisque le flacon 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 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose 5 % m/V afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 microgrammes/ml.

HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Les contenus des 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 9 mg/ml (0,9 %) ou 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,
- en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau,
- 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.

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

HYCAMTIN 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

EU/1/96/027/004

EU/1/96/027/005

HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

EU/1/96/027/001

EU/1/96/027/003

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

Date de première autorisation : 12 novembre 1996

Date du dernier renouvellement : 20 novembre 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. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HYCAMTIN 0,25 mg, gélules

HYCAMTIN 1 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

HYCAMTIN 0,25 mg, gélules

Chaque gélule contient 0,25 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).

HYCAMTIN 1 mg, gélules

Chaque gélule contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

HYCAMTIN 0,25 mg, gélules

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

HYCAMTIN 1 mg, gélules

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

4. INFORMATIONS 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

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

Posologie

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 initiale

La dose recommandée d'HYCAMTIN gélules est de 2,3 mg/m² de surface corporelle par jour administrée 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).

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).

Posologie ultérieure

Le topotécan ne doit pas être réadministré à moins que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit $\geq 1 \times 10^9/l$, le nombre de plaquettes soit $\geq 100 \times 10^9/l$, et que le taux d'hémoglobine soit $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 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 $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ 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 études cliniques, le topotécan était arrêté s'il était nécessaire de réduire la dose à moins de $1,5 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$.

Pour les patients présentant une diarrhée de Grade 3 ou 4, la dose doit être réduite de $0,4 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ 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).

Populations particulières

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 $< 30 \text{ ml/min}$.

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 actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Sujets âgés

Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les patients âgés de plus de 65 ans et les adultes plus jeunes. Toutefois, dans les deux études dans lesquelles 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

- Hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- 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 évalué 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'études 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 utilisation de substances 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 en monothérapie et le topotécan en association avec le cisplatine sont couramment associés à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte lors de la prescription d'HYCAMTIN, par exemple si 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 ($IP > 1$) 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 $IP \geq 3$.

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. L'utilisation de topotécan chez ces patients n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

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/jour 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 suffisamment de données sur l'utilisation de topotécan chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubinémie ≥ 10 mg/dl). L'utilisation de topotécan chez ces patients n'est pas recommandée (voir rubrique 4.2).

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 antidiarrhéiques 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 administrée par voie 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 une substance connue 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 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge d'avoir des enfants / Contraception chez les hommes et les femmes

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.

Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, une méthode de contraception efficace doit être conseillée aux patients traités par topotécan ainsi qu'à leurs partenaires.

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.

Fertilité

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 études 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 ($< 1/10\ 000$) et indéterminée (ne pouvant être estimée à partir des données disponibles).

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

Infections and infestations	
Très fréquent	Infection
Fréquent	Sepsis ¹
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie fébrile, neutropénie (voir « Affections gastro-intestinales »), thrombocytopénie, anémie, leucopénie
Fréquent	Pancytopénie
Indéterminée	Saignements sévères (associés à la thrombocytopénie)

Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réaction d'hypersensibilité, dont rash
Rare	Réaction anaphylactique, angioedème, urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie (qui peut être sévère)
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), pouvant entraîner une déshydratation (voir section 4.2 et 4.4)
Fréquent	Douleurs abdominales ² , constipation, mucites, dyspepsie
Indéterminée	Perforation gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie
Fréquent	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Asthénie, fièvre, malaise
Indéterminée	Inflammation des muqueuses
¹ Des cas de décès dus à un sepsis ont été rapportés chez les patients traités par topotécan (voir rubrique 4.4).	
² Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4).	

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 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 2 536 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 respectivement chez 17 %, 2 % et 4 % des patients. Un décès lié à un sepsis est survenu chez 1 % des patients. Une pancytopenie a été rapportée. Des facteurs de croissance ont été administrés chez 19 % des patients au cours de 8 % des cures.

Thrombocytopénie

Des thrombocytopénies sévères (Grade 4 - plaquettes $< 10 \times 10^9/l$) 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 ≤ 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 thérapeutique 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) et par voie intraveineuse (jusqu'à 10 fois la dose recommandée). Les signes et symptômes observés après 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle, Code ATC : L01CE01.

Mécanisme d'action

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.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

Une étude 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 plus BSC, 90 jours pour BSC seul) lorsque la réintroduction de la première ligne de chimiothérapie intraveineuse n'était pas appropriée. Dans le groupe topotécan oral plus BSC, une amélioration significative de la survie globale a été observée comparativement au groupe BSC seul (Log-rank p = 0,0104). Le hazard ratio non ajusté du groupe topotécan oral plus 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 oral plus 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 plus 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 traités par topotécan oral ou 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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

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 des paramètres pharmacocinétiques 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.

Biotransformation

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.

Élimination

La quantité totale de molécules apparentées au topotécan après 5 jours de traitement quotidien 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-glucurono-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-∞) 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).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques du topotécan oral n'ont pas été étudiées chez les patients avec une insuffisance hépatique (voir rubrique 4.2 et 4.4).

Insuffisance rénale

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.

Sexe

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 préclinique

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 mâle 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. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

HYCAMTIN 0,25 mg, gélules

Une gélule contient

Huile végétale hydrogénée
Monostéarate de glycéryl

Gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)

Scellage

Gélatine

Encre d'impression noire

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.

HYCAMTIN 1 mg, gélules

Une gélule contient

Huile végétale hydrogénée
Monostéarate de glycéryl

Gélule

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

Scellage

Gélatine

Encre d'impression noire

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

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

Ne pas congeler.

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Chlorure de polyvinyle blanc / plaquette en polychlorotrifluoroéthylène scellée avec de l'aluminium / Polyéthylenterephthalate (PET) / couche de papier additionnelle. Les plaquettes sont scellées avec un système de protection enfant nécessitant de retirer une pellicule externe avant de pouvoir extraire la gélule.

Chaque plaquette contient 10 gélules.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

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

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

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovénie

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

HYCAMTIN 0,25 mg, gélules

EU/1/96/027/006

HYCAMTIN 1 mg, gélules

EU/1/96/027/007

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

Date de première autorisation : 12 novembre 1996

Date du dernier renouvellement : 20 novembre 2006

10. DATE DE MISE À 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

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

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

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
Allemagne

Gélules

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

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

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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont 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 ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

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

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance 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 adoptées 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.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

Contient aussi : acide tartrique (E 334), mannitol (E 421), acide chlorhydrique (E 507), hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

MISE EN GARDE : agents cytotoxiques, instructions particulières de manipulation (voir Notice).

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/027/005
EU/1/96/027/004

flacon 1 x 1 mg
flacon 5 x 1 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT 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 PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mg flacon

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

Contient aussi : acide tartrique (E 334), mannitol (E 421), acide chlorhydrique (E 507), hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion

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 SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

MISE EN GARDE : agents cytotoxiques, instructions particulières de manipulation (voir Notice).

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/027/003
EU/1/96/027/001

flacon 1 x 4 mg
flacon 5 x 4 mg

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT 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 PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

4 mg flacon

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

Gélules

10 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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 MARCHÉ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/027/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

hycamtin 0,25 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HYCAMTIN 0,25 mg gélules
topotécan

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

Gélules

10 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
Conserver la plaquette dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS 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 MARCHÉ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/96/027/007

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

hycamtin 1 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDÉS**

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

HYCAMTIN 1 mg gélules
topotécan

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Hycamtin 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion 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 quels 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 quels 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 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 au topotécan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous allaitez.
- si votre taux de cellules sanguines est trop faible. Votre médecin vous informera si c'est le cas, 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.**

Avertissements et précautions

Avant de débuter votre traitement, votre médecin a besoin de savoir :

- 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. Voir la rubrique « Grossesse et allaitement » ci-dessous.

- si vous envisagez une paternité. Voir la rubrique « Grossesse et allaitement » ci-dessous. Si vous vous trouvez dans au moins un de ces cas, **parlez-en à votre médecin.**

Autres médicaments et Hycamtin

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des produits à base de plantes ou des médicaments obtenus sans ordonnance.

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

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 devez utiliser une méthode de contraception efficace. Demandez conseil à votre médecin. N'envisagez pas de grossesse 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 votre partenaire tombe enceinte durant votre 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 ou n'utilisez pas de machines.

Hycamtin contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ». Si votre médecin utilise une solution saline pour diluer Hycamtin, la dose de sodium reçue serait supérieure.

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 :

- **Cancer de l'ovaire et cancer du poumon à petites cellules** : 1,5 mg par mètre carré de surface corporelle par jour. Vous recevrez le traitement une fois par jour pendant 5 jours. Ces modalités de traitement seront généralement répétées toutes les 3 semaines.
- **Cancer du col de l'utérus** : 0,75 mg par mètre carré de surface corporelle par jour. Vous recevrez le traitement une fois par jour pendant 3 jours. Ces modalités de traitement seront généralement répétées toutes les 3 semaines.

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

Le traitement peut être adapté en fonction des résultats de vos analyses de sang régulières.

Comment Hycamtin est-il administré

Un médecin ou un(e) infirmier(e) vous administrera Hycamtin par perfusion au niveau du bras sur une durée d'environ 30 minutes.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament 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 1 000** 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 ; 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*).

Effets indésirables de fréquence indéterminée

La fréquence de certains effets indésirables n'est pas connue (événements provenant de rapports spontanés et dont la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) :

- Douleurs abdominales sévères, nausées, vomissement contenant du sang, selles noires ou contenant du sang (possibles symptômes d'une perforation gastrointestinale).
- Lésions buccales, difficultés à avaler, douleur abdominale, nausée, vomissement, diarrhée, selles contenant du sang (possibles signes et symptômes d'une inflammation de la muqueuse de la bouche, de l'estomac et/ou de l'intestin [inflammation des muqueuses]).

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 secondaires

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 ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte.

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

Ce médicament est à usage unique. Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les conditions et la durée de stockage avant utilisation sont de la responsabilité de l'utilisateur. Si la reconstitution et la dilution sont pratiquées dans des conditions strictes d'aseptie (ex. une hôte à flux laminaire) le produit doit être utilisé dans les 24 heures (perfusion comprise) s'il a été stocké entre 2°C et 8°C après la première perforation du flacon.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation locale pour les produits cytotoxiques.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hycamtin

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

Comment se présente 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 en verre, 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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

Fabricant

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Allemagne

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

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
39179 Barleben
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

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la 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.
- 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 gélules

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. 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 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 au topotécan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous allaitez.
- si votre taux de cellules sanguines est trop faible. Votre médecin vous en informera si c'est le cas, 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.**

Avertissements et précautions

Avant de débuter votre traitement, votre médecin a besoin de savoir :

- 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. Voir la rubrique « Grossesse et allaitement » ci-dessous.
- si vous envisagez une paternité. Voir la rubrique « Grossesse et allaitement » ci-dessous.

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

Autres médicaments et Hycamtin

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des produits à base de plantes ou des médicaments obtenus sans ordonnance.

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

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

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 devez utiliser une méthode de contraception efficace. Demandez conseil à votre médecin. N'envisagez pas de grossesse 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 votre partenaire tombe enceinte durant votre 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 ou n'utilisez pas de machines.

Hycamtin contient de l'éthanol

Ce médicament contient une faible quantité d'éthanol (alcool).

3. Comment prendre Hycamtin

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

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

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

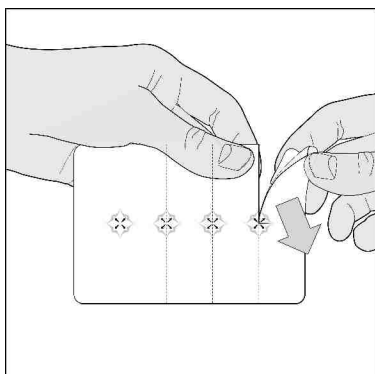
Toutes les gélules prescrites doivent être avalées entières, en une prise par jour pendant 5 jours.

Les gélules d'Hycamtin ne doivent être ni ouvertes, ni écrasées. 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 le contenu de la gélule 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.

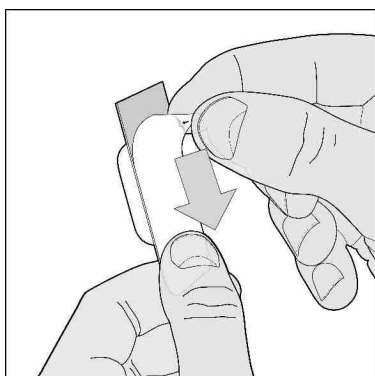
Comment extraire une gélule de la plaquette

Ces gélules sont présentées dans une plaquette spéciale afin d'éviter que des enfants ne puissent les extraire.

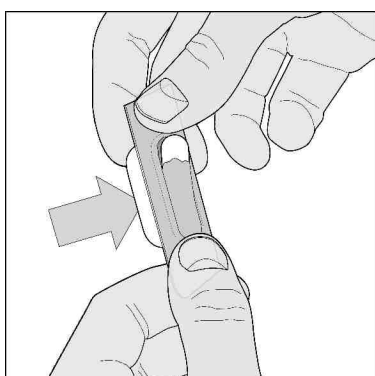
1. **Séparez une gélule:** déchirez selon les lignes prédécoupées afin de séparer une cupule de l'ensemble de la plaquette.



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, ce médicament 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 1 000** 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*).

Effets indésirables de fréquence indéterminée

La fréquence de certains effets indésirables n'est pas connue (événements provenant de rapports spontanés et dont la fréquence ne peut pas être estimée à partir des données disponibles) :

- Douleurs abdominales sévères, nausées, vomissement contenant du sang, selles noires ou contenant du sang (possibles symptômes d'une perforation gastrointestinale).
- Lésions buccales, difficultés à avaler, douleur abdominale, nausée, vomissement, diarrhée, selles contenant du sang (possibles signes et symptômes d'une inflammation de la muqueuse de la bouche, de l'estomac et/ou de l'intestin [inflammation des muqueuses]).

Déclaration des effets secondaires

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 ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte.

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

Ne pas congeler.

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

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Hycamtin

- **La substance active est** le topotécan. Chaque gélule contient 0,25 mg ou 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
- **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.

Comment se présente 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 0,25 mg et 1 mg gélules sont disponibles sous forme de boîte contenant 10 gélules.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovénie

Fabricant

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Espagne

Novartis Pharma GmbH

Roonstrasse 25

90429 Nuremberg

Allemagne

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A.

Strada Provinciale Asolana 90

43056 San Polo di Torrile

Parma

Italie

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

Sandoz N.V.

Telecom Gardens

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d

Branch Office Lithuania

Seimyniskiu 3A

LT – 09312 Vilnius

Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България

Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.

Telecom Gardens

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Na Pankráci 1724/129

CZ-140 00, Praha 4

Tel: +420 225 775 111

office.cz@ sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Bartók Béla út 43-47

H-1114 Budapest

Tel: +36 1 430 2890

Info.hungary@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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