

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Topotecan Actavis 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
Après reconstitution, 1 ml de solution à diluer contient 1 mg de topotécan.

Excipient à effet notoire :

Chaque flacon contient 0,52 mg (0,0225 mmol) de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement 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 et ne peut être administré que sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la chimiothérapie (voir rubrique 6.6).

Posologie

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

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

Cancer du poumon à petites cellules

Posologie initiale

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

Posologie ultérieure

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

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

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

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

Carcinome du col de l'utérus

Posologie initiale

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

Posologie ultérieure

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

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

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

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

Posologie chez les patients insuffisants rénaux

Monothérapie (cancer du poumon à petites cellules)

Il n'y a pas suffisamment de données disponibles pour recommander une dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 20 ml/min. Les données disponibles indiquent que la dose doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. La dose recommandée de topotécan

en monothérapie pour les patients ayant un cancer du poumon à petites cellules dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 39 ml/min, est de 0,75 mg/m²/jour pendant cinq jours consécutifs.

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

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Topotecan Actavis est utilisé pour perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution. Il doit être reconstitué puis dilué avant administration (voir rubrique 6.6).

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

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

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

La reconstitution et la dilution du médicament doivent être effectuées par un personnel qualifié. La préparation doit être effectuée dans une zone désignée dans des conditions aseptiques.

Le personnel doit porter des vêtements protecteurs ainsi qu'un masque, des lunettes protectrices et des gants. Des précautions doivent être prises pour éviter au médicament de venir en contact avec les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau. Puis demander un avis médical à un médecin. En cas de contact accidentel avec la peau, rincer abondamment avec de l'eau la zone affectée. Toujours se laver les mains après avoir enlevé les gants. Voir la section 6.6.

Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler la préparation du médicament.

4.3 Contre-indications

Topotécan est contre-indiqué en cas :

- d'antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en section 6.1,
- d'allaitement (voir rubrique 4.6),
- de myélosuppression sévère avant le début de la première cure avec un nombre de polynucléaires neutrophiles < 1,5 x 10⁹/l et/ou de plaquettes < 100 x 10⁹/l.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La toxicité hématologique est liée à la dose, et une numération formule sanguine incluant les plaquettes doit être effectuée régulièrement (voir rubrique 4.2).

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

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

Le topotécan a été associé à des cas de maladies interstitielles pulmonaires (MIP), certaines ayant eu une évolution fatale (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent : antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, cancer du poumon, irradiations thoraciques et prise de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une MIP (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 ou en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte, par exemple dans le cas où l'on prescrit le topotécan chez des patients présentant un risque accru de saignement de la tumeur.

Comme il est prédictible, les patients ayant un faible indice de performance (PS > 1) ont un taux de réponse plus faible et sont plus fréquemment prédisposés à présenter des complications, telles que de la fièvre, une infection et un sepsis (voir rubrique 4.8). Une évaluation précise de l'indice de performance au moment où le traitement est administré est importante, afin de s'assurer que l'état des patients ne s'est pas dégradé en indice de performance 3.

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

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire «sans sodium».

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.

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

Lorsque topotécan est utilisé en association à 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 5ème 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'AUC

(12 %, n=9) et de la Cmax (23 %, n=11) a été observée à J5. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

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

Femmes en âge de procréer

Les études précliniques ont montré que 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.

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 et 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

Résumé du profil de sécurité

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 nonhématologique.

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

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

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

Tableau des effets indésirables

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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés et non connu (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles).

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

Infections et infestations

Très fréquent : infection.

Fréquent : Sepsis¹

¹des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités par le topotécan.(voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : neutropénie fébrile

neutropénie (voir Affections gastro-intestinales ci-dessous)

thrombocytopénie

anémie

leucopénie

Fréquent pancytopénie

Inconnus hémorragies sévères (associées à une 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 : maladie interstitielle pulmonaire (dont certains cas à issue fatale)

Affections gastro-intestinales

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

constipation

douleurs abdominales*

mucites

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

Affections hépatobiliaires

Fréquent : hyperbilirubinémie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : alopecie

Fréquent : prurit

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fièvre
asthénie
fatigue

Fréquent : malaise

Très rare : Extravasation³

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

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.

Description des effets indésirables sélectionnés

Hématologiques

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

Thrombocytopénie : sévère (nombre de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (8 % des cures) ; modérée (nombre de plaquettes entre $25,0 \times 10^9/l$ et $50,0 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (15 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une thrombocytopénie sévère a été de 15 jours et la durée médiane de cinq jours. Une transfusion de plaquettes a été nécessaire dans 4 % des cures. Des cas de séquelles significatives liées à la thrombocytopénie incluant des décès dus à des saignements de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.

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

Non-hématologiques

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Group pharmacothérapeutique : Autre agent antinéoplasique: code ATC : L01XX17.

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

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

Une étude clinique de phase III (étude 478) a évalué l'utilisation d'un traitement symptomatique adapté (Best Supportive Care, BSC) seul (n=70) ou associé au topotécan oral (n=71) chez des patients en rechute après un traitement de première ligne (délai de progression – Time to progression,

TTP- médian après traitement de première ligne : 84 jours pour topotécan oral + BSC ; 90 jours pour BSC seul) lorsque la réintroduction de la première ligne de chimiothérapie intraveineuse n'était pas appropriée. Le groupe topotécan oral + BSC présentait une amélioration significative de la survie globale comparé au groupe BSC seul (Log-rank $p = 0,0104$). Le hazard ratio non ajusté du groupe topotécan oral + BSC comparé au groupe BSC seul était de 0,64 (95 % IC : 0,45 – 0,90).

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

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

Une étude de phase 2 (Etude 065) et une étude de phase 3 (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 avec un CPPC traités par Topotécan oral ou IV.

| | Etude 065 | | Etude 396 | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Topotécan oral | Topotécan IV | Topotécan oral | Topotécan IV |
| | (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) |
| Rapport des risques (IC 95 %) | 0,88 (0,59, 1,31) | | 0,88 (0,7, 1,11) | |
| Taux de réponse (%) (IC 95 %) | 23,1 (11,5, 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 moyen 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) |
| Rapport des risques (IC 95 %) | 0,90 (0,60, 1,35) | | 1,21 (0,96, 1,53) | |

N = nombre total de patients traités.

IC = Intervalle de Confiance.

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

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

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

Carcinome du col de l'utérus

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

Tableau 2. Résultats de l'étude GOG-0179

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

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

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pédiatrie

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

5.3 Données de sécurité 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 mâles et ou femelle ; cependant, chez les femelles, une ovulation multiple et une légère augmentation de la perte pré-implantatoire ont été observées.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments hormis ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons :
3 ans.

Solutions reconstituées et diluées :

La stabilité physico-chimique de la solution à diluer a été démontrée pendant 24 heures à $25 \pm 2^\circ\text{C}$ dans des conditions normales de luminosité et pendant 24 heures à 2°C - 8°C lorsque le produit était protégé de la lumière.

La stabilité physico-chimique de la solution obtenue **après dilution** dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) a été démontrée pendant 4 heures à $25 \pm 2^\circ\text{C}$, dans des conditions normales de luminosité. Les solutions à diluer testées ont été conservées à $25 \pm 2^\circ\text{C}$ pendant 12 heures et 24 heures respectivement après reconstitution, puis diluées.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C , sauf si la reconstitution/dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

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 produit reconstitué et dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (5 ml) en verre transparent de type I, avec bouchon de couleur gris en caoutchouc de bromobutyle et un scellage en aluminium recouvert d'une capsule flip-off contenant 1 mg de topotécan. Chaque flacon est entouré d'un film protecteur.

*Topotecan Actavis est disponible en boîte de 1 flacon et 5 flacons.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.*

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les flacons de Topotecan Actavis 1 mg doivent être reconstitués avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables. La solution à diluer transparente est de couleur jaune pâle et contient 1 mg par ml de topotécan puisque Topotecan Actavis 1 mg contient un surdosage de 10 %. Le volume approprié de solution reconstituée doit être dilué dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) 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 :

1. La reconstitution et la dilution du médicament doivent être réalisées par un personnel qualifié.
2. La préparation doit être réalisée dans une zone réservée à cet effet dans des conditions aseptiques.
3. Des gants à usage unique, lunettes, vêtement et masque de protection appropriés doivent être portés.
4. Des précautions doivent être prises afin d'éviter que le produit ne rentre accidentellement en contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau. Ensuite, demandez un diagnostic par un médecin.
5. En cas de contact avec la peau, rincer abondamment la zone affectée avec de l'eau. Toujours se laver les mains après avoir enlevé les gants.
6. Pas de manipulation des cytotoxiques par des employées enceintes.
7. Des précautions particulières doivent être prises pour l'élimination des déchets (seringues, aiguilles etc.) utilisés pour reconstituer et/ou diluer les produits cytotoxiques. Tout produit inutilisé ou déchet doivent être éliminés en conformité avec les exigences locales. Tout le

matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, dont les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinéré à température élevée. Les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau.

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islande

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

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

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

Date de première autorisation : 24 Juillet 2009
Date de renouvellement : 6 Juin 2014

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/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Topotecan Actavis 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
Après reconstitution, 1 ml de solution à diluer contient 1 mg de topotécan.
Excipient à effet notoire :
Chaque flacon contient 2,07 mg (0,09 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre jaune.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement 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 et ne peut être administré que sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience de la chimiothérapie (voir rubrique 6.6).

Posologie

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

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

Cancer du poumon à petites cellules

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle/jour administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant cinq jours consécutifs, avec un intervalle de

trois semaines entre le début de chaque cure. Si le traitement est bien toléré, il pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Posologie ultérieure

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

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

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patients ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à une fièvre ou une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ 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).

On doit également réduire les doses si le nombre de plaquettes est inférieur à $25 \times 10^9/l$. Au cours des essais cliniques lorsque la dose avait été réduite à $1,0 \text{ mg/m}^2$ 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 perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes du jour J1 à J3. Le cisplatine est administré en perfusion intraveineuse à J1 à la dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, 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 si le nombre de polynucléaires neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9/l$, le nombre des plaquettes est $< 100 \times 10^9/l$ et le taux d'hémoglobine est < 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

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

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patientes ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou 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).

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

Posologie chez les patients insuffisants rénaux

Monothérapie (cancer du poumon à petites cellules)

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

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

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Topotecan Actavis est utilisé pour perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution. Il doit être reconstitué puis dilué avant administration (voir rubrique 6.6).

Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament

La reconstitution et la dilution du médicament doivent être effectuées par du personnel qualifié. La préparation doit être effectuée dans une zone désignée dans des conditions aseptiques.

Le personnel doit porter des vêtements protecteurs ainsi qu'un masque, des lunettes protectrices et des gants. Des précautions doivent être prises pour éviter au médicament de venir en contact avec les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau. Puis demander un avis médical à un médecin. En cas de contact accidentel avec la peau, rincer abondamment avec de l'eau la zone affectée. Toujours se laver les mains après avoir enlevé les gants. Voir la section 6.6.

Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler la préparation du médicament.

4.3 Contre-indications

Topotécan est contre-indiqué en cas :

- d'antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés en section 6.1,
- d'allaitement (voir rubrique 4.6),
- de myélosuppression sévère avant le 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 une numération formule sanguine incluant les plaquettes doit être effectuée régulièrement (voir rubrique 4.2).

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

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

Le topotécan a été associé à des cas de maladies interstitielles pulmonaires (MIP), certaines ayant eu une évolution fatale (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent : antécédents de pathologie pulmonaire interstitielle, fibrose pulmonaire, cancer du poumon, irradiations thoraciques et prise de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients

doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une MIP (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 ou en association avec le cisplatine est couramment associé à des thrombocytopénies cliniquement significatives. Cela doit être pris en compte, par exemple dans le cas où l'on prescrit le topotécan chez des patients présentant un risque accru de saignement de la tumeur.

Comme il est prédictible, les patients ayant un faible indice de performance (PS > 1) ont un taux de réponse plus faible et sont plus fréquemment prédisposés à présenter des complications, telles que de la fièvre, une infection et un sepsis (voir rubrique 4.8). Une évaluation précise de l'indice de performance au moment où le traitement est administré est importante, afin de s'assurer que l'état des patients ne s'est pas dégradé en indice de performance 3.

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

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

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire «sans sodium».

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.

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

Lorsque topotécan est utilisé en association à 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 5ème 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'AUC (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

Contraception chez les hommes et les femmes

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

Femmes en âge de procréer

Les études précliniques ont montré que 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.

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 et 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

Résumé du profil de sécurité

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 de 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 nonhématologique.

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

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

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

Tableau des effets indésirables

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 ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), y compris les cas isolés et non connu (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles).

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

Infections et infestations

Très fréquent infection.

Fréquent Sepsis¹

¹des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités par le topotécan.(voir rubrique 4.4)

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : neutropénie fébrile
neutropénie (voir Affections gastro-intestinales ci-dessous)
thrombocytopénie

Fréquent anémie
leucopénie
pancytopénie

Inconnus Hémorragies sévères (associées à une 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 : maladie interstitielle pulmonaire (dont certains cas à issue fatale)

Affections gastro-intestinales

Très fréquent : nausées, vomissements et diarrhées (tous ces effets indésirables peuvent être sévères)
constipation
douleurs abdominales*
mucines

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

Affections hépatobiliaires

Fréquent : hyperbilirubinémie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : alopecie

Fréquent : prurit

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : fièvre
asthénie
fatigue

Fréquent : malaise

Très rare : Extravasation³
³Une extravasation a été très rarement rapportée. Les réactions se sont avérées légères et n'ont généralement pas nécessité de traitement spécifique

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 issues de rapports d'effets indésirables considérés liés ou possiblement liés au traitement par topotécan.

Description des effets indésirables sélectionnés

Hématologiques

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

Thrombocytopénie : sévère (nombre de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (8 % des cures) ; modérée (nombre de plaquettes entre $25,0 \times 10^9/l$ et $50,0 \times 10^9/l$) 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 séquelle significative liées à la thrombocytopénie incluant des décès dus à des saignements de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.

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

Non-hématologiques

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : Autre agent antinéoplasique: code ATC : L01XX17.

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

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

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

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

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

Une étude de phase 2 (Etude 065) et une étude de phase 3 (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 avec un CPPC traités par Topotécan oral ou IV.

| | Etude 065 | | Etude 396 | |
|--|----------------------|----------------------|----------------------|----------------------|
| | Topotécan oral | Topotécan IV | Topotécan oral | Topotécan IV |
| | (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) |
| Rapport des risques (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 moyen 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) |
| Rapport des risques (IC 95%) | 0,90 (0,60, 1,35) | | 1,21 (0,96, 1,53) | |

N = nombre total de patients traités.

IC = Intervalle de Confiance.

Dans un autre essai clinique de phase III randomisé comparant le topotécan IV au cyclophosphamide, adriamycine (doxorubicine) et vincristine (protocole CAV) chez les patients en rechute et sensibles à la première ligne de traitement, le taux de réponse global était de 24,3 % dans le groupe topotécan comparé à 18,3 % dans le groupe CAV. Le délai médian de progression était similaire dans les 2 groupes (13,3 semaines et 12,3 semaines respectivement). La médiane de survie pour les 2 groupes était de 25,0 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 30,1 semaines (IC 95 % : 27,6 - 33,4).

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

Carcinome du col de l'utérus

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

Tableau 2. Résultats de l'étude GOG-0179

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

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

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 un essai ouvert incluant des enfants (n = 108, tranche d'âge : nourrissons à 16 ans) atteints de tumeurs solides récidivantes ou en progression, topotécan a été administré à la dose initiale de 2,0 mg/m² en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours puis toutes les 3 semaines pendant une année au maximum selon la réponse observée. Les tumeurs étudiées étaient de type : sarcome d'Ewing/tumeur neuroectodermale primitive, neuroblastome, ostéoblastome, et rhabdomyosarcome. L'activité antitumorale a été démontrée principalement chez les patients ayant un neuroblastome. Les toxicités de topotécan dans cette population pédiatrique atteinte de tumeurs solides en rechute ou réfractaires étaient semblables à celles observées préalablement chez les patients adultes. Dans cette étude, quarante six patients (43 %) ont reçu du G-CSF sur 192 cures (42,1 %); soixante cinq (60 %) ont reçu des transfusions de concentré de globules rouges et cinquante (46 %) des plaquettes sur 139 et 159 cures (30,5 % et 34,9 %) respectivement. En raison de la myelosuppression dose limitante, la Dose Maximale Tolérée (DMT) a été établie à 2,0 mg/m²/jour avec le G-CSF et 1,4 mg/m²/jour sans G-CSF dans une étude de pharmacocinétique dans une population pédiatrique atteinte de tumeurs réfractaires solides (voir rubrique 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

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

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

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 dihydropyrimidiné ou la xanthine oxydase).

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

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

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

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

Pédiatrie

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

5.3 Données de sécurité 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 mâles et ou femelle ; cependant, chez les femelles, une ovulation multiple et une légère augmentation de la perte pré-implantatoire ont été observées.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments hormis ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacons :
3 ans.

Solutions reconstituées et diluées :

La stabilité physico-chimique de la solution à diluer a été démontrée pendant 24 heures à 25 ± 2°C dans des conditions normales de luminosité et pendant 24 heures à 2°C-8°C lorsque le produit était protégé de la lumière.

La stabilité physico-chimique de la solution obtenue **après dilution** dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) a été démontrée pendant 4 heures à 25 ± 2°C, dans des conditions normales de luminosité. Les solutions à diluer testées ont été conservées à 25 ± 2°C pendant 12 heures et 24 heures respectivement après reconstitution, puis diluées.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité

de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la reconstitution/dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

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 produit reconstitué et dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon (8 ml) en verre transparent de type I, avec bouchon de couleur grise en caoutchouc de bromobutyle et un scellage en aluminium recouvert d'une capsule flip-off contenant 4 mg de topotécan. Chaque flacon est entouré d'un film protecteur.

Topotécan Actavis est disponible en boîte de 1 flacon et 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les flacons de Topotécan Actavis 4 mg doivent être reconstitués avec 4 ml d'eau pour préparations injectables. La solution reconstituée transparente est de couleur jaune pâle et contient 1 mg par ml de topotécan. Le volume approprié de solution reconstituée doit être dilué dans une solution pour injection de chlorure de sodium 9 mg/ml (0,9 %) ou une solution pour perfusion intraveineuse de glucose à 50 mg/ml (5 %) 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 :

1. La reconstitution et la dilution du médicament doivent être réalisées par un personnel qualifié.
2. La préparation doit être réalisée dans une zone réservée à cet effet dans des conditions aseptiques.
3. Des gants à usage unique, lunettes, vêtement et masque de protection appropriés doivent être portés.
4. Des précautions doivent être prises afin d'éviter que le produit ne rentre accidentellement en contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau. Ensuite, demander un diagnostic par un médecin.
5. En cas de contact avec la peau, rincer abondamment la zone affectée avec de l'eau. Toujours se laver les mains après avoir enlevé les gants.
6. Pas de manipulation des cytotoxiques par des employées enceintes.
7. Des précautions particulières doivent être prises pour l'élimination des déchets (seringues, aiguilles etc.) utilisés pour reconstituer et/ou diluer les produits cytotoxiques. Tout produit utilisé ou déchet doivent être éliminés en conformité avec les exigences locales. Tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, dont les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinéré à température élevée. Les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau.

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

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
IS-220 Hafnarfjörður
Islande

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

EU/1/09/536/002

EU/1/09/536/004

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

Date de première autorisation : 24 juillet 2009

Date de renouvellement : 6 Juin 2014

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/>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE 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

Ce médicament n'est plus autorisé

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
011171 Bucharest
Roumanie

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

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

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

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

Sans objet

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage Extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topotecan Actavis 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Topotécan

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

Chaque flacon contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate)
Après reconstitution, 1 ml de solution à diluer contient 1 mg de topotécan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient mannitol (E 421), acide tartrique (E 334), acide chlorhydrique (E 507) et hydroxyde de sodium. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1 x 1 mg flacon

5 x 1 mg flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour une utilisation intraveineuse en perfusion, après reconstitution et dilution.

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

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

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

Cytotoxique. Instructions particulières de manipulation (voir la notice).

Cytotoxique

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Tout produit inutilisé ou déchet doivent être éliminés en conformité avec les exigences locales.

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

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Islande

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

EU/1/09/536/001
EU/1/09/536/003

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Flacon

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

Topotecan Actavis 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Topotécan
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voir la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

1 mg

6. AUTRES

Cytotoxique

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR**Emballage Extérieur****1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

Topotecan Actavis 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Topotécan

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

Chaque flacon contient 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
Après reconstitution, 1 ml contient 1 mg de topotécan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient mannitol (E 421), acide tartrique (E 334), acide chlorhydrique (E 507) et hydroxyde de sodium. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1 x 4 mg flacon

5 x 4 mg flacon

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Pour une utilisation intraveineuse en perfusion, après reconstitution et dilution.

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

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

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

Cytotoxique. Instructions particulières de manipulation (voir la notice).

Cytotoxique

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

Tout produit inutilisé ou déchet doivent être éliminés en conformité avec les exigences locales.

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

Actavis Group PTC ehf.
Hafnarfjörður
Islande

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

EU/1/09/536/002
EU/1/09/536/004

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Flacon

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

Topotecan Actavis 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion
Topotécan
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Voir la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

4 mg

6. AUTRES

Cytotoxique

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : Information de l'utilisateur

Topotecan Actavis 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion Topotecan Actavis 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion topotécan

Veillez lire attentivement l'intégralité de 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, demandez à votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. 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 Topotecan Actavis et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Topotecan Actavis
3. Comment utiliser Topotecan Actavis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Topotecan Actavis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Topotecan Actavis et dans quel cas est-il utilisé ?

Topotecan Actavis contient la substance active topotécan qui aide à détruire les tumeurs.

Topotecan Actavis est utilisé dans le traitement :

- du cancer du poumon à petites cellules réapparues 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 cancer du col de l'utérus, Topotecan Actavis est associé à d'autres médicaments contenant du cisplatine

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Topotecan Actavis ?

N'utilisez jamais Topotecan Actavis

- si vous êtes allergique au topotécan ou à l'un des excipients contenus dans ce médicament (voir liste dans la rubrique 6)
- si vous allaitez. Vous devez arrêter d'allaiter avant de commencer votre traitement par Topotecan Actavis ;
- si votre taux de cellules sanguines est trop faible.

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Topotecan Actavis :

- si vous souffrez de maladies des reins. Votre dose de Topotecan Actavis peut nécessiter un ajustement.
Il n'est pas recommandé de prendre Topotecan Actavis en cas d'insuffisance rénale sévère.
- si vous souffrez de maladies du foie. Il n'est pas recommandé de prendre Topotecan Actavis en cas d'insuffisance hépatique sévère.

- si vous souffrez d'inflammation des poumons avec des symptômes comme de la toux, fièvre et une difficulté à respirer, voir également la section 4 « Quels sont les effets indésirables ».

Topotecan Actavis peut provoquer une diminution du nombre des cellules de la coagulation dans le sang (plaquettes). 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.

Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients en mauvaise santé générale. Le médecin évaluera votre santé générale pendant le traitement et vous devriez le prévenir si vous avez de la fièvre, une infection ou si vous ne vous sentez pas bien.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Les données chez les enfants et les adolescents sont limitées; le traitement n'est donc pas recommandé.

Autres médicaments et Topotecan Actavis

Informez votre médecin si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse et allaitement

Topotecan Actavis ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, sauf si cela est vraiment nécessaire. Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, prévenez votre médecin immédiatement.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace afin d'éviter de tomber enceinte pendant le traitement.

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 avant le début du traitement.

N'allaitez pas si vous êtes traitée par Topotecan Actavis.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que vous vous sentiez fatiguée ou faible pendant le traitement par Topotecan Actavis. Si cela se produit ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines.

Topotecan Actavis contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par flacon, c'est-à-dire « sans sodium ».

3. Comment utiliser Topotecan Actavis ?

La dose de Topotecan Actavis dépendra :

- de la pathologie traitée,
- de votre surface corporelle (m^2),
- des résultats de vos analyses de sang effectuées avant et pendant le traitement,
- de la manière dont vous tolérez le traitement.

Adultes

Cancer du poumon à petites cellules

La dose habituelle est de 1,5 mg par m^2 de surface corporelle par jour pendant 5 jours. Ce traitement sera répété normalement toutes les 3 semaines.

Cancer du col de l'utérus

La dose habituelle est de 0,75 mg par m^2 de surface corporelle par jour pendant 3 jours. Ce traitement sera répété normalement toutes les 3 semaines.

Pour le cancer du col de l'utérus, il sera associé à un autre médicament anticancéreux contenant du cisplatine. Pour plus d'information sur le cisplatine, se référer à la notice correspondante.

Patients avec insuffisance rénale

Votre médecin peut avoir besoin de réduire votre dose en fonction de votre fonction rénale.

Comment Topotecan Actavis est-il préparé ?

Topotecan se présente sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion. La poudre doit être dissoute, et le concentré obtenu encore dilué avant administration.

Comment Topotecan Actavis est-il donné ?

Un médecin ou un(e) infirmier(e) vous administrera la solution reconstituée et diluée de Topotecan Actavis par perfusion (goutte-à-goutte), généralement dans le bras sur une durée d'environ 30 minutes.

Si vous avez reçu trop de Topotecan Actavis

Comme ce médicament est administré par votre médecin ou par votre infirmière, il est peu probable que vous en recevez trop. Dans le cas peu probable d'un surdosage, votre médecin surveillera les effets secondaires. Dites à votre médecin ou votre infirmière si vous avez des préoccupations au sujet de la quantité de médicament que vous recevez.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

Effets indésirables graves

Vous devez prévenir votre médecin **immédiatement** si vous ressentez un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous. Ils peuvent nécessiter une hospitalisation et même mettre votre vie en danger.

- **Infections** (très fréquent, peut toucher plus d'1 patient sur 10), avec les signes suivants :
 - de la fièvre,
 - une grave détérioration de votre état général
 - des symptômes locaux, tels que mal de gorge ou sensation de brûlure en urinant
 - des douleurs abdominales sévères, une fièvre et éventuellement une diarrhée (rarement avec du sang) peuvent parfois être les signes d'une inflammation des intestins (colite neutropénique)

Topotecan Actavis peut réduire votre capacité à combattre les infections.

- **Inflammation des poumons** (rare, peut toucher jusqu'à 1 patient sur 1000), avec les signes suivants :
 - des difficultés à respirer
 - une toux
 - de la fièvre

Vous êtes plus à risque de développer cette maladie grave (*maladie pulmonaire interstitielle*) 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 entraînés des dommages à vos poumons, voir également rubrique 2 **Avertissements et précautions**. Cette maladie peut avoir une issue fatale.

- Réactions allergiques (anaphylactiques) sévères (rare : qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) avec des signes tels que :

- Gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, une pression artérielle basse, des étourdissements et des démangeaisons.

Les autres effets indésirables pouvant survenir avec Topotecan Actavis incluent :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 patient sur 10)

- Sensation de faiblesse et de fatigue, qui peuvent être les symptômes d'une diminution du nombre des globules rouges (anémie). Dans certains cas, vous pourrez avoir besoin d'une transfusion sanguine.
- Diminution du nombre de globules blancs (leucocytes) circulants dans le sang. Nombre anormalement bas des polynucléaires neutrophiles (un type de globules blancs) dans le sang, avec ou sans fièvre.
- Apparition inhabituelle de bleus ou de saignements, parfois sévères, provoqués par une diminution du nombre des cellules de la coagulation dans le sang (plaquettes).
- Perte de poids et d'appétit (anorexie), fatigue, faiblesse.
- Mal au cœur (nausées), vomissements, diarrhées, maux d'estomac, constipation.
- Inflammation de la bouche et du tractus digestif.
- Fièvre.
- Infections.
- Perte de cheveux.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10)

- Réaction allergiques (hypersensibilité), dont rash.
- Taux anormalement élevé de bilirubine, un produit de dégradation issu du foie lors de la dégradation des globules rouges. Les symptômes peuvent inclure une jaunisse.
- Sensations de malaise.
- Infection sévère du sang.
- Démangeaisons (prurit).

Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000)

- Gonflement provoqué par l'accumulation de liquide (angio-œdème), par exemple autour des yeux, lèvres, mains, pieds et gorge. En cas de réaction sévère cela peut entraîner des difficultés à respirer.
- Rash avec démangeaisons (ou urticaire).

Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10000)

- Légère douleur et inflammation au site d'injection dû à l'administration du médicament dans les tissus environnant (extravasation), par exemple par diffusion.

Si vous êtes traité 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 Topotecan Actavis.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou à votre infirmier/ère. 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 Topotecan Actavis

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

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption mentionnée sur le flacon et la boîte.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

Stockage après reconstitution et dilution

La stabilité chimique et physique du concentré a été démontrée pendant 24 heures à $25 \pm 2^\circ\text{C}$, dans des conditions normales de luminosité et de 24 heures à 2°C à 8°C , à l'abri de la lumière.

La stabilité de la solution de produit pharmaceutique physico-chimique obtenue après dilution dans des solutions pour perfusion (NaCl à 0,9% et du glucose à 5%) a été démontrée pendant 4 heures à température ambiante, dans des conditions de luminosité normales, sur des échantillons reconstitués et conservés pendant 12 heures et respectivement 24 heures à $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$ et ensuite diluées.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C , sauf en cas de reconstitution / dilution réalisées en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

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 permettront de protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Que contient Topotecan Actavis

- La substance active est le topotécan. Chaque flacon contient 1 mg ou 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate). Après reconstitution 1 ml de solution à diluer contient 1 mg de topotécan.
- Les autres composants sont : mannitol (E421), acide tartrique (E334), acide chlorhydrique (E507) et hydroxyde de sodium.

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

Topotecan Actavis se présente sous forme de flacon en verre transparent de type I, avec un bouchon de couleur grise en caoutchouc de bromobutyle et un scellage en aluminium recouvert d'une capsule flip-off. Chaque flacon est entouré d'un film protecteur.

Conditionnements :

1 x 1 mg flacon; 5 x 1 mg flacon

1 x 4 mg flacon; 5 x 4 mg flacon

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Actavis Group PTC ehf.
Reykjarkulvegur 76-78
Hafnarfjörður
Islande

Fabricant :

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.
11 Ion Mihalache Blvd
Bucharest
Roumanie

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
ALL-in-1 bvba

Lietuva
UAB "Actavis Baltics"

Tél/Tel: +32 3 451 26 88

България

Активис ЕАД
Тел.: + 359 2 9321 680

Česká republika

Actavis CZ a.s.
Tel: +420251113 002

Danmark

Actavis A/S
Tlf: +45 72 22 30 00

Deutschland

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Telefon: +49 (0)89 558909 0

Eesti

UAB "Actavis Baltics" Eesti Filiaal
Tel: +372 6100 565

Ελλάδα

Specifar SA
Tel: + 30 210 5401500

España

Actavis Spain, S.A.
Tfno.: +34 91 630 86 45

France

Actavis France
Tél: + 33 4 72 72 60 72

Hrvatska

Agmar d.o.o.
Tel: +385(1)6610-233

Ireland

Actavis Ireland Limited
Tel: + 353 (0)21 4619040

Ísland

Actavis Group PTC ehf
Sími: + 354-550 3300

Italia

Actavis Italy S.p.A.
Tel: +39 0331 583111

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +35722583333

Tel: +370 5 260 9615

Luxembourg/Luxemburg

ALL-in-1 bvba
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 3 451 26 88

Magyarország

Actavis Hungary Kft
Tel.: +36 1 501 7001

Malta

Actavis Ltd.
Tel: + 35621693533

Nederland

Actavis B.V.
Tel: +31 35 54 299 33

Norge

Actavis Norway AS
Tlf: +47 815 22 099

Österreich

Actavis GmbH
Tel: + 43 (0)662 435 235 00

Polska

Actavis Export Int. Ltd., Malta.
Kontakt w Polsce:
Tel.: (+ 48 22) 512 29 00

Portugal

Actavis A/S Sucursal
Tel: + 351 21 722 06 50

România

Actavis SRL
Tel: + 40 21 318 17 77

Slovenija

Apta Medica Internacional d.o.o.
Tel: +386 51 615 015

Slovenská republika

Actavis s.r.o.
Tel: +421 2 3255 3800

Suomi/Finland

Actavis Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 348 233

Sverige

Actavis AB
Tel: + 46 8 13 63 70

Latvija
Actavis Baltics pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67067873

United Kingdom
Actavis UK Limited
Tel: +44 1271 385257

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

Topotecan Actavis

INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION

Consignes de sécurité pour la manipulation et l'élimination des agents anti-inéoplasiques

1. La reconstitution et la dilution du médicament doivent être réalisées par un personnel qualifié.
2. La préparation doit être réalisée dans une zone réservée à cet effet dans des conditions aseptiques.
3. Des gants à usage unique, lunettes, vêtement et masque de protection appropriés doivent être portés.
4. Des précautions doivent être prises afin d'éviter que le produit ne rentre accidentellement en contact avec les yeux. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau. Ensuite, demandez un diagnostic par un médecin.
5. En cas de contact avec la peau, rincer abondamment la zone affectée avec de l'eau. Toujours se laver les mains après avoir enlevé les gants.
6. Pas de manipulation des cytotoxiques par des employées enceintes.
7. Des précautions particulières doivent être prises pour l'élimination des déchets (seringues, aiguilles etc.) utilisés pour reconstituer et/ou diluer les produits cytotoxiques. Tout produit inutilisé ou déchet doivent être éliminés en conformité avec les exigences locales.

Reconstitution et dilution avant administration

Avant la perfusion, Topotecan Actavis, poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstitué avec un volume adéquat d'eau pour préparations injectables, comme décrit ci-après :

- Topotecan Actavis 1 mg avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables (puisque'il contient un surdosage de 10 %).
- Topotecan Actavis 4 mg avec 4 ml d'eau pour préparations injectables.

Après reconstitution une solution à diluer est obtenue contenant 1 mg de topotécan par ml. Cette solution à diluer (1 mg/ml) doit être diluée avant administration.

Le volume adéquat de solution reconstituée doit être dilué avec, soit une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), soit une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %), pour obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 microgrammes par ml de solution pour perfusion, par exemple :

| | Volume pour une solution à 25 microgrammes/ml | Volume pour une solution à 50 microgrammes/ml |
|---|--|--|
| 1 ml de solution de topotécan à 1 mg/ml | Ajouter 39 ml pour obtenir 40 ml | Ajouter 19 ml pour obtenir 20 ml |
| 4 ml de solution de topotécan à 1 mg/ml | Ajouter 156 ml pour obtenir | Ajouter 76 ml pour obtenir |

| | | |
|--|--------|-------|
| | 160 ml | 80 ml |
|--|--------|-------|

Conservation après reconstitution et dilution

La stabilité chimique et physique de la solution à diluer a été démontrée pendant 24 heures à $25 \pm 2^\circ\text{C}$ dans des conditions normales de luminosité et pendant 24 heures à $2-8^\circ\text{C}$ lorsque le produit était protégé de la lumière.

La stabilité chimique et physique de la solution obtenue **après dilution** dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) a été démontrée pendant 4 heures à $25 \pm 2^\circ\text{C}$, dans des conditions normales de luminosité. Les solutions à diluer testées ont été conservées à $25 \pm 2^\circ\text{C}$ pendant 12 heures et 24 heures respectivement après reconstitution, puis diluées.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C , sauf si la reconstitution/dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Elimination

Tout produit inutilisé ou déchet doivent être éliminés en conformité avec les exigences locales. Tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, dont les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinéré à température élevée. Les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau.

Ce médicament n'est plus autorisé