

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Topotécan Hospira 4 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
Chaque flacon de 4 ml contient 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion (solution stérile).

Solution jaune clair à jaune-vert.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement :

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

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

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

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

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle/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).

Posologies ultérieures

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

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

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patients ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection, ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour obtenir $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ (voire une réduction ultérieure à $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire).

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 $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ et qu'une nouvelle réduction de la dose était nécessaire pour contrôler les effets indésirables, l'administration de topotécan a été arrêtée.

Carcinome du col de l'utérus

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ administrée en 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.

Posologies ultérieures

Le topotécan ne doit pas être réadministré à moins que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit $\geq 1,5 \times 10^9/l$, le nombre des plaquettes soit $\geq 100 \times 10^9/l$ et que le taux d'hémoglobine soit $\geq 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire).

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

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patientes ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit être diminuée de 20 %, soit $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour les cures suivantes (voire une réduction ultérieure à $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire).

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

Populations particulières

Chez les patients insuffisants rénaux

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

Il n'y a pas suffisamment de données disponibles pour recommander une dose chez les patients dont la clairance de la créatinine est $< 20 \text{ ml/min}$. L'utilisation du topotécan chez ces patients n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Des données limitées indiquent que la dose doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée.

La dose recommandée de topotécan en monothérapie chez les patients ayant un carcinome de l'ovaire ou 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 $\leq 1,5$ mg/dl. Si, pendant le traitement associant topotécan/cisplatine la créatininémie excède 1,5 mg/dl, il est recommandé de consulter le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour toute éventuelle réduction de dose / poursuite du traitement. Si le cisplatine est interrompu, les données concernant la poursuite du topotécan en monothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sont insuffisantes.

Patients insuffisants hépatiques

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

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- Allaitement (voir rubrique 4.6),
- 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 pathologie pulmonaire interstitielle (ILD : Interstitial Lung Disease), dont 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 substances pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance. Les patients doivent être suivis pour des symptômes pulmonaires révélateurs d'une pathologie pulmonaire interstitielle (par exemple toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie), et le topotécan doit être arrêté si un nouveau diagnostic de pathologie pulmonaire interstitielle est confirmé.

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

Comme attendu, les patients ayant un faible indice de performance ($IP > 1$) 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 IP 3.

Les données sur l'utilisation de topotécan chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) ou une insuffisance hépatique grave (bilirubinémie ≥ 10 mg/dl) dues à une cirrhose sont insuffisantes. Il n'est pas recommandé d'utiliser topotécan chez ces patients (voir rubrique 4.2).

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/jour pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Excipient

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

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

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

Topotécan n'inhibe pas chez l'homme les enzymes P450 (voir rubrique 5.2). Au cours d'une étude de population avec la forme administrée par voie intraveineuse, la pharmacocinétique du topotécan total (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 5^{ème} jour de l'administration du topotécan.

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

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

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

Les études précliniques ont montré que topotécan est responsable de malformations et de mortalité embry-foetale (voir rubrique 5.3). Comme avec les autres médicaments cytotoxiques, le topotécan

peut entraîner une souffrance foetale et il est donc conseillé aux femmes en âge de procréer d'éviter toute grossesse durant le traitement par le topotécan.

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

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant le traitement par le topotécan, et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des méthodes contraceptives efficaces et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par le topotécan et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement.

Grossesse

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

Allaitement

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

Fécondité

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

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules 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, la prudence doit être observée lors de la conduite ou l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

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

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

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

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

Les effets indésirables sont classés ci-dessous par système classe organe et par fréquence absolue (à partir de tous les effets indésirables rapportés). Les fréquences sont définies comme : très fréquent

(≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et indéterminée (ne pouvant être estimées à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

| | |
|---|--|
| Infections et infestations | |
| <i>Très fréquent</i> | Infection |
| <i>Fréquent</i> | Sepsis ¹ |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | |
| <i>Très fréquent</i> | Neutropénie fébrile, neutropénie (voir « affections gastro-intestinales »), thrombocytopénie, anémie, leucopénie |
| <i>Fréquent</i> | Pancytopénie |
| <i>Fréquence indéterminée</i> | Saignement sévère (associé à la thrombocytopénie) |
| Affections du système immunitaire | |
| <i>Fréquent</i> | Réaction d'hypersensibilité, dont rash |
| <i>Rare</i> | Réaction anaphylactique, angioedème, urticaire |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| <i>Très fréquent</i> | Anorexie (qui peut être sévère) |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales | |
| <i>Rare</i> | Pathologie pulmonaire interstitielle (dont certains cas d'évolution fatale) |
| Affections gastro-intestinales | |
| <i>Très fréquent</i> | Nausées, vomissements et diarrhées (tous ces effets indésirables peuvent être sévères), constipation, douleurs abdominales ² et mucites |
| <i>Indéterminée</i> | Perforation gastro-intestinale |
| Affections hépatobiliaires | |
| <i>Fréquent</i> | Hyperbilirubinémie |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | |
| <i>Très fréquent</i> | Alopécie |
| <i>Fréquent</i> | Prurit |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | |
| <i>Très fréquent</i> | Pyrexie, asthénie, fatigue |
| <i>Fréquent</i> | Malaise |
| <i>Très rare</i> | Extravasation ³ |
| <i>Indéterminée</i> | Inflammation de la muqueuse |
| ¹ Des décès dus à une septicémie ont été rapportés chez des patients traités avec topotécan (voir rubrique 4.4). ² Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4). ³ Ces réactions ont été modérées et un traitement spécifique n'a, en général, pas été nécessaire. | |

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

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

Hématologiques

Neutropénie

Sévère (nombre de polynucléaires neutrophiles < 0,5 x 10⁹/l) observée chez 55 % des patients durant la première cure et avec une durée ≥ sept jours dans 20 % des cas et chez 77 % des patients au total (39 % des cures). Associées à une neutropénie sévère, une fièvre ou une infection sont survenues chez

16 % des patients durant la première cure et chez 23 % des patients au total (6 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une neutropénie sévère a été de neuf jours et la durée médiane de sept jours. La neutropénie sévère a duré plus de sept jours dans 11 % de l'ensemble des cures. Parmi les patients traités au cours des études cliniques (incluant les patients avec une neutropénie sévère et ceux sans neutropénie sévère), 11 % (4 % des cures) ont développé une fièvre et 26 % (9 % des cures) ont développé une infection. De plus, 5 % de l'ensemble des patients traités (1 % des cures) ont développé un syndrome septique (voir rubrique 4.4).

Thrombocytopénie

Sévère (nombre de plaquettes inférieur à $25 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (8 % des cures) ; modérée (nombre de plaquettes entre $25 \times 10^9/l$ et $50 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (15 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une thrombocytopénie sévère a été de 15 jours et la durée médiane de cinq jours.

Une transfusion de plaquettes a été nécessaire dans 4 % des cures. Des cas de séquelles significatives liées à la thrombocytopénie incluant des décès dus à des saignements de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.

Anémie

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

Non- hématologiques

Les effets non-hématologiques le plus souvent rapportés ont été d'ordres gastro-intestinaux tels que nausées (52 %), vomissements (32 %), diarrhées (18 %), constipation (9 %) et mucites (14 %).

La fréquence sévère des nausées, des vomissements, des diarrhées et des mucites sévères (grade 3 ou 4) a été, respectivement, de 4, 3, 2 et 1 %.

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

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

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

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

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 suspects

La déclaration des effets indésirables suspects 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'y a aucun antidote connu pour les surdosages au 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

Classe pharmacothérapeutique : agent antinéoplasique : alcaloïdes végétaux et autres médicaments d'origine naturelle, code ATC : L01CE01.

Mécanisme d'action

L'activité anti-tumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topoisomérase I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Le 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.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer de l'ovaire en rechute

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

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

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

Une analyse rétrospective complémentaire a été conduite chez 523 patientes en rechute d'un cancer de l'ovaire. Dans l'ensemble, 87 réponses complètes et partielles ont été observées, dont 13 obtenues au cours des cycles 5 et 6, et 3 obtenues ultérieurement. Pour les patientes ayant reçu plus de 6 cycles, 91 % ont terminé l'étude comme prévu ou ont été traitées jusqu'à progression de la maladie avec seulement 3% de sorties d'essai pour effets indésirables.

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

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

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

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

Une étude de Phase II (Etude 065) et une étude de Phase III (Etude 396) ont été menées pour évaluer l'efficacité du topotécan oral *versus* le topotécan intraveineux chez des patients en rechute depuis 90 jours et plus 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 jusqu'à progression chez des patients avec un CPPC traités par topotécan oral ou topotécan IV

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

N = nombre total de patients traités

IC = Intervalle de Confiance

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

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

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

Carcinome du col de l'utérus

Dans une étude clinique randomisée comparative de Phase III réalisée par le « 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 au jour 1, tous les 21 jours | Cisplatine 50 mg/m² au jour 1 + Topotécan 0,75 mg/m² aux jours 1-3, tous les 21 jours |
| Survie (mois) | (n = 146) | (n = 147) |
| Médiane (IC 95 %) | 6,5 (5,8 – 8,8) | 9,4 (7,9 – 11,9) |
| Hazard ratio (IC 95 %) | 0,76 (0,59 – 0,98) | |
| Log rank p | 0,033 | |
| Patients sans chimioradiothérapie par cisplatine préalable | | |
| | Cisplatine | Topotécan/Cisplatine |
| Survie (mois) | (n = 46) | (n = 44) |
| Médiane (IC 95 %) | 8,8 (6,4 – 11,5) | 15,7 (11,9 – 17,7) |
| Hazard ratio (IC 95 %) | 0,51 (0,31 – 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) |
| Hazard ratio (IC 95 %) | 0,85 (0,59 – 1,21) | |

Chez les patientes (n = 39) présentant des récives 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 risque relatif de 1,15 (0,59 à 2,23). Chez ces patientes (n = 102) avec récive 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 risque relatif 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 une étude ouverte incluant des enfants (n = 108, tranche d'âge : nourrissons à 16 ans) atteints de tumeurs solides récidivantes ou en progression, topotécan a été administré à la dose initiale de 2,0 mg/m² en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours puis toutes les 3 semaines pendant une année au maximum selon la réponse observée. Les tumeurs étudiées étaient de type : sarcome d'Ewing/tumeur neuroectodermale primitive, neuroblastome, ostéoblastome, et rhabdomyosarcome. L'activité 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

Distribution

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

Biotransformation

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

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

Élimination

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Age/poids

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

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Le 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 fœtotoxique lorsqu'il est administré chez le rat et le lapin.

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

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide tartrique (E334)
Acide chlorhydrique (E507) (pour ajustement de pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement de pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture

3 ans.

Après ouverture

La stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C sous des conditions normales d'exposition à la lumière et entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relevant 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 si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans le réfrigérateur (2 °C - 8 °C). Ne pas congeler.

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Topotécan Hospira 4 mg/4 ml est disponible en flacon verre incolore de type I avec bouchon en caoutchouc de chlorobutyle, scellé par une capsule aluminium avec flip-off en plastique.

Chaque flacon contient 4 ml de solution à diluer.

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Topotécan Hospira est une solution à diluer stérile contenant 4 mg de topotécan dans 4 ml de solution (1mg/ml).

Les médicaments utilisés par voie injectable doivent être contrôlés visuellement pour détecter toutes particules ou décoloration avant administration. Topotécan Hospira est une solution jaune/jaune-vert. Si des particules sont observées, le produit ne doit pas être utilisé.

Les dilutions sont requises dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0.9 %) ou une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %), pour obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 microgrammes/ml avant administration au patient.

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

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

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

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/10/633/001 - (1 flacon)
EU/1/10/633/002 - (5 flacons)

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

Date de première autorisation : 10 juin 2010
Date de dernier renouvellement : 28 mai 2015

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 <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE 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 MARCHE

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ETEFFICACE DU MEDICAMENT

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

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

Un PGR actualisé doit être soumis :

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

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

Etui extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Topotécan Hospira 4 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion

topotécan

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

1 ml de solution à diluer contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
Chaque flacon de 4 ml contient 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient aussi : acide tartrique (E334), eau pour préparations injectables, et acide chlorhydrique (E507) ou hydroxyde de sodium (pour ajustement de pH).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

4 mg/4 ml

1 flacon

5 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.

A diluer avant administration.

Lire la notice avant utilisation.

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

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

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

EXP:

A utiliser immédiatement après ouverture.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

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

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

MISE EN GARDE : Agent cytotoxique.

Instructions particulières de manipulation et d'élimination (voir notice).

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

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

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

EU/1/10/633/001 (x1)
EU/1/10/633/002 (x5)

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.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

ETIQUETTE POUR FLACON

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

Topotécan Hospira 4 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion

topotécan

Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

4 mg/4 ml

6. AUTRES

Pfizer Europe MA EEIG

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Topotécan Hospira 4 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion topotécan

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

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

Que contient cette notice ? :

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

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

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

Topotécan Hospira est utilisé dans le traitement :

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

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

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

N'utilisez jamais Topotécan Hospira :

- si vous êtes allergique au topotécan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous allaitez ;
- si le nombre de vos cellules sanguines est trop faible. Votre médecin vous informera si c'est le cas, sur la base des résultats de votre dernière analyse sanguine.

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

Avertissements et précautions

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

- si vous avez des problèmes au niveau des reins ou du foie. Votre dose de Topotécan Hospira peut nécessiter un ajustement.

- si vous êtes enceinte ou envisagez de l'être. Voir la rubrique « Grossesse et Allaitement » ci-dessous.
- si vous envisagez une paternité. Voir la rubrique « Grossesse et Allaitement » ci-dessous.

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

Autres médicaments et Topotécan Hospira

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

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

Grossesse et allaitement

Topotécan Hospira n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Cela peut avoir un effet néfaste sur un bébé conçu avant, pendant ou peu de temps après le traitement. Vous devez utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant que vous êtes traitée par topotécan et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Demandez conseil à votre médecin. N'envisagez pas de grossesse tant que votre médecin ne vous aura pas précisé s'il était possible de le faire en toute sécurité.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des méthodes contraceptives efficaces et de ne pas concevoir d'enfant pendant qu'ils sont traités par topotécan et jusqu'à 3 mois après la fin du 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 ou du traitement. Si votre partenaire tombe enceinte durant votre traitement, prévenez immédiatement votre médecin.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

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

Topotecan Hospira contient du sodium

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

3. Comment utiliser Topotécan Hospira

La dose de Topotécan Hospira qui vous sera administré est définie par votre médecin en fonction :

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

La dose habituelle est :

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

- **Cancer du col de l'utérus** : 0,75 mg par mètre carré de surface corporelle par jour. Vous recevrez le traitement une fois par jour pendant 3 jours. Ces modalités de traitement seront généralement répétées toutes les 3 semaines.
Lors du traitement du cancer du col de l'utérus, Topotécan Hospira est associé à un autre médicament, appelé *cisplatine*. Votre médecin déterminera la dose de cisplatine appropriée.

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

Comment Topotécan Hospira est-il administré

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

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

Effets indésirables graves : parlez-en à votre médecin

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

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

Cet effet indésirable **rare** peut concerner **jusqu'à 1 personne sur 1 000** traitées par Topotécan Hospira :

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

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

Effets indésirables très fréquents

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

- Sensation de faiblesse et de fatigue (*anémie* temporaire). Dans certains cas, vous pourrez avoir besoin d'une transfusion sanguine.
- Bleus ou saignements inhabituels, provoqués par une diminution du nombre des cellules de la coagulation dans le sang. Cela peut conduire à un saignement important suite à de petites blessures telles que des petites coupures. Rarement, cela peut conduire à un saignement plus sévère

(*hémorragie*). Parlez-en à votre médecin afin qu'il vous conseille sur le moyen de diminuer le risque de saignement.

- Perte de poids et d'appétit (*anorexie*) ; fatigue ; faiblesse.
- Mal au cœur (nausées), vomissements, diarrhées, douleurs d'estomac, constipation.
- Inflammation et ulcérations dans la bouche, sur la langue et les gencives (aphtes).
- Température corporelle élevée (fièvre).
- Perte de cheveux.

Effets indésirables fréquents

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

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

Effets indésirables rares

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

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

Effets indésirables de fréquence indéterminée

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

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

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

Déclaration des effets indésirables

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

5. Comment conserver Topotécan Hospira

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

Ne pas utiliser Topotécan Hospira après la date de péremption mentionnée sur le flacon et la boîte après EXP.

A conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler.

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

Ce médicament est à usage unique. Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, Topotécan Hospira peut être utilisé pendant 24 heures quand il est conservé au réfrigérateur (à l'abri de la lumière) ou à température ambiante (sous des conditions normales d'exposition à la lumière).

Si des particules sont observées, le produit ne doit pas être utilisé.

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

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Topotécan Hospira

La substance active de Topotécan Hospira est le topotécan (sous forme de chlorhydrate).
1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
Chaque flacon de 4 ml de solution à diluer contient 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont :

Acide tartrique (E334), eau pour préparations injectables et acide chlorhydrique (E507) ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH de la solution).

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

Topotécan Hospira est une solution à diluer pour perfusion limpide, jaune ou jaune-vert, présenté en flacon verre incolore, chacun contenant 4 ml de solution à diluer.

Topotécan Hospira est disponible en deux présentations, contenant soit 1 flacon ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgique

Fabricant

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
1930 Zaventem
Belgique

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
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel. +370 5 251 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel.: + 36 1 488 37 00

Česká republika

Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Danmark

Pfizer ApS
Tlf.: +45 44 20 11 00

Deutschland

PFIZER PHARMA GmbH
Tel: +49 (0)30 550055-51000

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785800

España

Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

France

Pfizer
Tél: +33 (0)1 58 07 34 40

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland Unlimited Company
Tel: +1800 633 363 (toll free)
Tel: +44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ.: +357 22817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel.: +371 670 35 775

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070/1/2

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Polska

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 335 61 00

Portugal

Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: +386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: +421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 430 040

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550 520 00

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Autres sources d'informations

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

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé.

Conservation, utilisation, manipulation & élimination de Topotécan Hospira

Conservation

Flacon avant ouverture : conserver au réfrigérateur (2 °C – 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Utilisation

Voir le RCP pour des détails complets.

Topotécan Hospira 4 mg/4 ml, solution à diluer pour perfusion nécessite une dilution pour obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 microgrammes/ml avant administration au patient. Les diluants requis pour la solution à diluer sont une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0.9%) et une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %). Toute dilution ultérieure de la solution pour perfusion doit être préparée de façon aseptique.

Les médicaments utilisés par voie injectable doivent être contrôlés visuellement pour détecter toutes particules ou décoloration avant administration. Topotécan Hospira est une solution jaune/jaune-vert.

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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire). La neutropénie et thrombocytopénie doivent être contrôlées. Pour plus d'informations, voir le RCP.

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

Posologie initiale : 1,5 mg/m² de surface corporelle/jour, administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant 5 jours consécutifs, avec un intervalle de 3 semaines entre le début de chaque cure.

Posologies ultérieures : le topotécan ne doit pas être réadministré à moins que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit $\geq 1 \times 10^9/l$, celui des plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$, et que le taux d'hémoglobine soit $\geq 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire).

Posologie : Carcinome du col de l'utérus

Posologie initiale : 0,75 mg/m²/jour administrée en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes à J1, J2 et 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 6 cures ou jusqu'à progression de la maladie.

Posologies ultérieures : le topotécan ne doit pas être réadministré à moins que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit $\geq 1,5 \times 10^9/l$, le nombre des plaquettes soit $\geq 100 \times 10^9/l$ et que le taux d'hémoglobine soit $\geq 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire).

Posologie : Patients insuffisants rénaux

Les données limitées indiquent que la dose doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. Veuillez voir le RCP pour des informations supplémentaires.

Posologie : Population pédiatrique

Les données disponibles sont limitées. Utilisation non recommandée.

La stabilité physico-chimique après dilution a été démontrée pendant 24 heures à 25 °C sous des conditions normales d'exposition à la lumière et entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et les conditions de conservation après dilution et avant utilisation relevant 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 si la dilution a été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Manipulation et élimination

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

- formation du personnel de façon adéquate pour la préparation, l'administration et l'élimination des cytotoxiques.
- pas de manipulation du médicament par des employées enceintes.
- le personnel manipulant ce médicament doit porter des vêtements protecteurs y compris un masque, des lunettes protectrices et des gants.
- tout le matériel utilisé pour la préparation, l'administration et le nettoyage, y compris les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à hauts risques et être incinéré à température élevée. Les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations d'eau et lavage à grande eau.
- en cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer immédiatement et abondamment avec de l'eau. S'il y a une irritation durable, un médecin doit être consulté.
- tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.