

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

HYCAMTIN 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

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

HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre jaune clair à verdâtre.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement :

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

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

4.2 Posologie et mode d'administration

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

Posologie

Lorsque topotécan est utilisé en association avec le cisplatine, le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine doit être consulté.

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

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

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle par jour administrée en perfusion intraveineuse de 30 minutes pendant cinq jours consécutifs, avec un intervalle de trois semaines entre le début de chaque cure. Si le traitement est bien toléré, il pourra être poursuivi jusqu'à progression de la maladie (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Posologie ultérieure

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

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

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

Les doses doivent également être réduites si le nombre de plaquettes est inférieur à $25 \times 10^9/l$. Au cours des études cliniques lorsque la dose avait été réduite à $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ et qu'une nouvelle réduction de la dose était nécessaire pour contrôler les effets indésirables, l'administration de topotécan a été arrêtée.

Carcinome du col de l'utérus

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ administrée en une perfusion intraveineuse de 30 minutes les jours 1, 2 et 3. Le cisplatine est administré en perfusion intraveineuse le jour 1 à la dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, après la dose de topotécan. Ce protocole de traitement est répété tous les 21 jours pendant six cures ou jusqu'à progression de la maladie.

Posologie ultérieure

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

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

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

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

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

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

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

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

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

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

Patients insuffisants hépatiques

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

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

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

Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie comprise entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu une dose de topotécan par voie intraveineuse de 1,5 mg/m²/jour pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Hycamtin contient du sodium.

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

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

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

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hématologiques

Neutropénie

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

Thrombocytopénie

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

Anémie

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

Non-hématologiques

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

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

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

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

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

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

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer de l'ovaire en rechute

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

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

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

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

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

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

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

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

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

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

N = nombre total de patients traités

IC = intervalle de confiance

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

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

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

Carcinome du col de l'utérus

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

Tableau 2 Résultats de l'étude GOG-0179

Population en intention de traiter (ITT)		
	Cisplatine 50 mg/m² au jour 1, tous les 21 jours	Cisplatine 50 mg/m² au jour 1 + Topotécan 0,75 mg/m² aux jours 1-3, tous les 21 jours
Survie (mois)	(n = 146)	(n = 147)
Médiane (IC 95%)	6,5 (5,8 – 8,8)	9,4 (7,9 – 11,9)
HR (IC 95%)	0,76 (0,59 - 0,98)	
Log-rank p	0,033	
Patients sans chimioradiothérapie préalable par cisplatine		
	Cisplatine	Topotécan/Cisplatine
Survie (mois)	(n = 46)	(n = 44)
Médiane (IC 95%)	8,8 (6,4 - 11,5)	15,7 (11,9 - 17,7)
HR (IC 95%)	0,51 (0,31 - 0,82)	
Patients avec chimioradiothérapie préalable par cisplatine		
	Cisplatine	Topotécan/Cisplatine
Survie (mois)	(n = 72)	(n = 69)
Médiane (IC 95%)	5,9 (4,7 - 8,8)	7,9 (5,5 - 10,9)
HR (IC 95%)	0,85 (0,59 - 1,21)	

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

Population pédiatrique

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

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

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

Biotransformation

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

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

Élimination

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

Les données *in vitro* sur des microsomes hépatiques humains 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 dihydroprimidine ou la xanthine oxydase).

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Age/poids

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

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

Aucune incompatibilité connue.

6.3 Durée de conservation

Flacons :

3 ans.

Solutions reconstituées et diluées :

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

6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

HYCAMTIN 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

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

HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

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

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

HYCAMTIN 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

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

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

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

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlande

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

HYCAMTIN 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

HYCAMTIN 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

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

Date de première autorisation : 12 novembre 1996

Date du dernier renouvellement : 20 novembre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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