

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Topotecan Accord Healthcare 1 mg/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 d'1 ml de solution à diluer 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).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente de couleur jaune sans particules étrangères visibles. pH oscillant entre 1,5 et 2,5 et osmolarité entre environ 100 et 40 mOsm/Litre.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La monothérapie par topotécan est indiquée dans le traitement :

- des patientes atteintes d'un carcinome métastatique de l'ovaire suite à l'échec d'un traitement de première ligne ou d'autres traitements.
- des patients souffrant d'un cancer bronchique à petites cellules (CBPC) en rechute pour lesquels la réintroduction de la première ligne de traitement n'est pas adéquate (voir rubrique 5.1).

Le topotécan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus récidivant après radiothérapie, et chez les patientes atteintes de la maladie au stade IVb. Chez les patientes ayant été préalablement exposées au cisplatine, une période exempte de traitement soutenue doit être observée 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 des chimiothérapies cytotoxiques. Le topotécan doit uniquement être administré sous contrôle d'un médecin ayant l'expérience de la chimiothérapie (voir rubrique 6.6).

Posologie

Lorsque le 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 présenter un taux de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$, un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ et un taux d'hémoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire).

Cancer bronchique à petites cellules et cancer de l'ovaire

Posologie initiale

La dose recommandée de topotécan est de $1,5 \text{ mg/m}^2$ de surface corporelle/jour, administrée en perfusion intraveineuse quotidienne de 30 minutes pendant 5 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 être administré à nouveau que si le taux de neutrophiles est $\geq 1 \times 10^9/l$, celui des plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$, et celui d'hémoglobine $\geq 9 \text{ g/dl}$ (après transfusion si nécessaire).

La pratique médicale usuelle en oncologie en ce qui concerne la prise en charge d'une neutropénie est soit l'administration de topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF), soit une réduction de la posologie afin de maintenir les taux de neutrophiles.

Si une réduction de la posologie est choisie pour les patients présentant une neutropénie grave (taux de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou une neutropénie grave 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 $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ jusqu'à atteindre $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ (voire une réduction ultérieure à $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire)

De la même manière, les doses devront être réduites si le taux des plaquettes baisse en deçà de $25 \times 10^9/l$. Au cours des études cliniques, l'administration de topotécan était interrompue si la dose avait été réduite à $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, et si une nouvelle diminution de la dose était nécessaire pour contrôler les effets indésirables.

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 aux jours J1, J2, et J3. Le cisplatine est administré en perfusion intraveineuse au jour J1 à la dose de $50 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, après la dose de topotécan. Ce protocole de traitement est répété tous les 21 jours pendant six cures ou jusqu'à progression de la maladie.

Posologie ultérieure

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

La pratique médicale usuelle en oncologie en ce qui concerne la prise en charge d'une neutropénie est soit l'administration de topotécan avec d'autres médicaments (par exemple G-CSF), soit une réduction de la posologie afin de maintenir les taux de neutrophiles.

Si une réduction de la posologie est choisie pour les patients présentant une neutropénie grave (taux de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou une neutropénie grave 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 20 % pour atteindre $0,60 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour les cures suivantes (voire une réduction ultérieure à $0,45 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si nécessaire)

De la même manière, les doses devront être réduites si le taux des plaquettes baisse en deçà de $25 \times 10^9/l$.

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

Monothérapie (cancer bronchique à petites cellules et cancer de l'ovaire) :

On ne dispose pas d'une expérience suffisante de l'utilisation du topotécan chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min). L'utilisation du topotécan est déconseillée chez ce groupe de patients (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 patient(e)s atteint(e)s d'un cancer de l'ovaire ou d'un cancer bronchique à petites cellules et 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) :

Au cours des essais cliniques utilisant le topotécan en association avec le cisplatine pour le traitement du cancer du col de l'utérus, le traitement n'a été initié que chez les patientes dont la créatinémie était inférieure ou égale à 1,5 mg/dL. Si celle-ci dépasse 1,5 mg/dL pendant le traitement par topotécan et cisplatine en association, il est recommandé de consulter le résumé des caractéristiques du produit du cisplatine pour toute éventuelle réduction de dose ou poursuite du traitement. Si le cisplatine est interrompu, les données concernant la poursuite du traitement en monothérapie par topotécan chez les patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus sont insuffisantes.

Patients insuffisants hépatiques

Un petit nombre de patients atteints d'insuffisance hépatique (taux de bilirubine sérique entre 1,5 et 10 mg/dl) a reçu du topotécan par voie intraveineuse à 1,5 mg/m²/jour pendant cinq jours toutes les trois semaines. Une diminution de la clairance du topotécan a été constatée. Toutefois, les données disponibles sont insuffisantes pour recommander une posologie chez ce groupe de patients (voir rubrique 4.4).

On ne dispose pas d'une expérience suffisante de l'utilisation du topotécan chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (taux de bilirubine sérique ≥ 10 mg/dl) due à une cirrhose. L'utilisation du topotécan est déconseillée chez ce groupe de patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Topotécan doit être redilué avant toute utilisation (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients
- allaitement (voir rubrique 4.6)
- myélosuppression sévère antérieure au début de la première cure, démontrée par un taux de neutrophiles < 1,5 x 10⁹/l et par un taux de plaquettes < 100 x 10⁹/l.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

Le traitement par topotécan en monothérapie, ou en association avec le cisplatine, est fréquemment associé à des thrombocytopénies significatives au niveau clinique. Cela doit être pris en considération lors de la prescription de topotécan, par exemple si l'on envisage de traiter des patients présentant un risque accru d'hémorragie de la tumeur.

Conformément aux attentes, les patients dont l'indice de performance est faible (PS > 1) ont un taux de réponse plus faible et une incidence plus élevée de complications, telles que fièvre, infection et sepsis (voir rubrique 4.8). Une évaluation précise de l'indice de performance au moment de l'administration du traitement est importante, car elle permet de s'assurer que l'état des patients ne s'est pas dégradé jusqu'à l'indice de performance 3.

Les données sur l'utilisation de topotécan chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) ou une insuffisance hépatique grave (bilirubinémie \geq 10 g/dl) dues à une cirrhose sont insuffisantes. L'utilisation du topotécan chez ces patients est déconseillée (voir rubrique 4.2).

Un petit nombre de patients atteints d'insuffisance hépatique (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 cinq jours, toutes les trois semaines. Une diminution de la clairance du topotécan a été observée. Toutefois, les données disponibles ne sont pas suffisantes pour recommander une posologie chez ce groupe de patients (voir rubrique 4.2).

Topotecan Accord Healthcare contient du sodium

Ce médicament contient moins d'1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « exempt de sodium ». Toutefois, si une solution saline (solution à 0,9 % p/v de chlorure de sodium) est utilisée pour la dilution de Topotecan Accord Healthcare avant l'administration, la dose de sodium reçue sera plus importante.

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

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

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

Lorsque le topotécan est utilisé en association avec d'autres agents de chimiothérapie, une réduction des doses de chacun de ces médicaments peut être nécessaire afin d'améliorer la tolérabilité. Cependant, en cas d'association à des dérivés du platine, il existe une interaction nette et dépendante de la séquence d'administration ; l'interaction est différente selon que le dérivé du platine est administré au jour 1 ou au 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 agents doit être administrée afin d'améliorer la tolérabilité, en comparaison avec la dose de chacun des agents qui peut être donnée lorsque le dérivé du platine est administré au 5^{ème} jour de l'administration du topotécan.

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

Les études précliniques ont montré que le topotécan était 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 chimiothérapies 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 une contraception efficace pendant le traitement par topotécan et pendant les six mois suivant la fin du traitement. Il est recommandé aux hommes d'utiliser une contraception efficace et de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par topotécan et pendant les trois mois suivant la fin du traitement.

Grossesse

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

Allaitement

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

Fertilité

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

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

Aucune étude n'a été réalisée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Toutefois, la prudence est de mise en ce qui concerne la conduite ou l'utilisation de machines au cas où une fatigue ou une asthénie persistent.

4.8 Effets indésirables

Au cours des études de recherche de dose portant sur 523 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire en rechute et 631 patients atteints d'un cancer bronchique à petites cellules en rechute, la toxicité du topotécan en monothérapie qui limitait la posologie était la toxicité hématologique. La toxicité était prévisible et réversible. Aucun signe de toxicité cumulative hématologique ou non-hématologique n'a été observé.

Lors des études cliniques réalisées chez des patientes atteintes de cancer du col de l'utérus, le profil de tolérance du topotécan administré en association avec le cisplatine était comparable à celui observé avec le topotécan en monothérapie. La toxicité hématologique globale était 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 le 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-organe et par fréquence absolue (à partir de tous les effets indésirables rapportés). Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection
Fréquent	Sepsis ¹
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Très fréquent	Neutropénie fébrile, neutropénie (voir « Affections gastro-intestinales »), thrombocytopénie, anémie, leucopénie
Fréquent	Pancytopénie
Fréquence indéterminée	Hémorragies sévères (associées à la thrombocytopénie)
Affections du système immunitaire	
Fréquent	Réaction d'hypersensibilité comprenant un rash
Rare	Réaction anaphylactique, angioœdème, urticaire
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie (qui peut être sévère)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Rare	Pneumopathie interstitielle (dont certains cas fatals)
Affections gastro-intestinales	

Très fréquent	Nausées, vomissements et diarrhées (tous ces effets indésirables peuvent être sévères), constipation, douleurs abdominales ² , mucites
Fréquence indéterminée	Perforation gastro-intestinale
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Hyperbilirubinémie
Affection de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Alopécie
Fréquent	Prurit
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Pyrexie, asthénie, fatigue
Fréquent	Malaise
Très rare	Extravasation ³
Fréquence indéterminée	Inflammation des muqueuses
¹ Des décès dus au sepsis 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 Les réactions se sont avérées légères et n'ont généralement pas nécessité de traitement spécifique.	

Les effets indésirables énumérés ci-dessus peuvent potentiellement survenir à une fréquence plus élevée chez les patients ayant un indice de performance bas (voir rubrique 4.4).

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

Hématologiques

Neutropénie : Grave (taux de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) chez 55 % des patients durant la première cure, avec une durée \geq sept jours dans 20 % des cas et chez 77 % des patients au total (39 % des cures). Associées à une neutropénie grave, 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 grave était de neuf jours et la durée médiane de sept jours. La neutropénie grave a duré plus de sept jours dans 11 % de l'ensemble des cures. Parmi tous les patients traités au cours des études cliniques (incluant les patients avec une neutropénie grave et ceux sans neutropénie grave), 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 sepsis (voir rubrique 4.4).

Thrombocytopénie : grave (taux de plaquettes $< 25 \times 10^9/l$) chez 25 % des patients (8 % des cures) ; modérée (taux 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 grave était 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 hémorragies de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.

Anémie : modérée à grave ($Hb \leq 8,0$ g/dl) chez 37 % des patients (14 % des cures). Une transfusion de globules rouges a été donnée à 52 % des patients (21 % des cures).

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 graves (grade 3 ou 4) était respectivement de 4, 3, 2 et 1 %.

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

Environ 25 % des patients traités par topotécan ont présenté une fatigue et 16 % une asthénie. La fréquence des fatigues et asthénies graves (grade 3 ou 4) était de 3 % dans chacun des cas.

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

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

Des réactions d'hypersensibilité incluant rash, urticaire, angioedème 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 :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés chez des patients traités par du topotécan administré par voie intraveineuse (jusqu'à 10 fois la dose recommandée) et par des gélules de topotécan (jusqu'à 5 fois la dose recommandée). Les signes et symptômes observés après un surdosage correspondaient aux effets indésirables connus associés au topotécan (voir rubrique 4.8). Les complications principales d'un surdosage sont : myélosuppression et mucite. Par ailleurs, des élévations des taux d'enzymes hépatiques ont été rapportées avec un surdosage par topotécan administré en intraveineuse.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, alcaloïdes végétaux et autres produits naturels

Code ATC : L01CE01

Mécanisme d'action

L'activité antitumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topoisomérase I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en supprimant la contrainte de torsion introduite 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 le topotécan se traduit au niveau cellulaire par l'induction de lésions d'ADN simple-brin associées à des protéines.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer de l'ovaire en rechute

Lors d'une étude comparative de topotécan et paclitaxel chez des patientes ayant subi un traitement préalable pour le carcinome de l'ovaire par chimiothérapie à base de platine (n = 112 et 114, respectivement), le taux de réponse (IC à 95 %) était de 20,5 % (13 %, 28 %) par rapport à 14 % (8 %, 20 %) et le délai médian de progression de 19 semaines par rapport à 15 semaines (rapport de risque 0,7 [0,6 ; 1,0]), pour le topotécan et le paclitaxel, respectivement. La survie médiane globale était de 62 semaines pour le topotécan par rapport à 53 semaines pour le paclitaxel (rapport de risque de 0,9 [0,6 ; 1,3]).

Le taux de réponse dans l'ensemble du programme du carcinome de l'ovaire (n = 392, patientes toutes préalablement traitées par cisplatine ou cisplatine et paclitaxel) était de 16 %. Le délai médian de réponse dans les études cliniques était de 7,6 à 11,6 semaines. Chez les patientes réfractaires ou en rechute, après trois mois de traitement par le cisplatine (n = 186), le taux de réponse était de 10 %.

Ces données devront être évaluées dans le contexte du profil de sécurité global du médicament, en particulier la toxicité hématologique, qui est importante (voir rubrique 4.8).

Une analyse rétroactive supplémentaire a été conduite sur les données récoltées chez 523 patientes atteintes du cancer de l'ovaire en rechute. Globalement, 87 réponses complètes et partielles ont été observées, dont 13 sont survenues pendant les cycles 5 et 6, et trois plus tard. Chez les patients ayant reçu plus de six cycles de traitement, 91 % ont terminé l'étude comme prévu ou ont été traités jusqu'à progression de la maladie, et seulement 3 % ont quitté l'étude suite aux effets indésirables.

Cancer bronchique à petites cellules en rechute (CBPC)

Une étude clinique de phase III (Étude 478) a évalué l'utilisation d'un traitement symptomatique adapté (Best Supportive Care, BSC) seul (n = 70) ou associé au topotécan oral (n = 71) chez des patients en rechute après un traitement de première ligne (délai médian de progression [TTP] 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 considérée adéquate. Dans le groupe topotécan oral + BSC, il y a eu une amélioration significative de la survie globale comparé au groupe BSC seul (p de Log-rank = 0,0104). Le rapport de risque non ajusté du groupe topotécan oral + BSC comparé au groupe BSC seul était de 0,64 (IC à 95 % : 0,45 à 0,90). Le temps de survie médian chez les patients traités avec topotécan oral + BSC était de 25,9 semaines (IC à 95 % : 18,3 à 31,6) alors que

chez les patients recevant uniquement le BSC, le temps de survie médian était de 13,9 semaines (IC 95 % : 11,1 à 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 (Étude 065) et une étude de phase III (Étude 396) ont été menées pour évaluer l'efficacité du topotécan oral par rapport au 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 de symptômes similaires chez les patients ayant un CBPC 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 délai de progression chez des patients atteints d'un CBPC et traités par topotécan oral ou intraveineux

	Étude 065		Étude 396	
	Topotécan oral	Topotécan intraveineux	Topotécan oral	Topotécan intraveineux
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
Médiane de survie (semaines) (IC à 95 %)	32,3 (26,3 ; 40,9)	25,1 (21,1 ; 33,0)	33,0 (29,1 ; 42,4)	35,0 (31,0 ; 37,1)
Rapport de risque (HR) (IC à 95 %)	0,88 (0,59 ; 1,31)		0,88 (0,7 ; 1,11)	
Taux de réponse (%) (IC à 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 à 95 %)	8,3 (-6,6 ; 23,1)		-3,6 (-12,6 ; 5,5)	
Délai médian de progression (semaines) (IC à 95 %)	14,9 (8,3 ; 21,3)	13,1 (11,6 ; 18,3)	11,9 (9,7 ; 14,1)	14,6 (13,3 ; 18,9)
Rapport de risque (HR) (IC à 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, à la doxorubicine et à la vincristine (protocole CAV) chez les patients atteints d'un CBPC en rechute et sensible, 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 rapport de risque en terme de survie entre le topotécan IV et le protocole CAV était de 1,04 (IC à 95 % : 0,78 – 1,40).

Le taux de réponse au topotécan dans l'ensemble des études sur le CBPC ($n = 480$) 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 à 95 % : 27,6 – 33,4).

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

Carcinome du col de l'utérus

Dans un essai clinique randomisé comparatif de phase III réalisé par le « groupe de cancérologie gynécologique » (Gynaecological Oncology Group, GOG 0179), l'association topotécan + cisplatine (n = 147) a été comparée au cisplatine en monothérapie (n = 146) chez des patientes atteintes d'un carcinome du col de l'utérus confirmé histologiquement, en rechute, réfractaire, ou de stade IV-b, 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 (p de Log-rank = 0,033).

Tableau 2 : Résultats de l'étude GOG-0179

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

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

Population pédiatrique

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

Dans une étude ouverte incluant des enfants (n = 108, tranche d'âge : nourrissons à 16 ans) atteints de tumeurs solides en rechute ou en progression, le topotécan a été administré à la dose initiale de 2,0 mg/m² en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours, répétée toutes les 3 semaines pendant un an au maximum selon la réponse observée. Les tumeurs étudiées étaient de type : sarcome d'Ewing/tumeur primitive neuroectodermale, neuroblastome, ostéoblastome, et rhabdomyosarcome. L'activité antitumorale a été démontrée principalement chez les patients présentant 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 toxicité dose limitante d'une myélosuppression, 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 le topotécan a une clairance plasmatique élevée de 62 l/h (ET 22), correspondant à environ deux tiers du flux sanguin hépatique. Le topotécan a également montré un volume de distribution élevé, près de 132 l (ET 57), et une demi-vie relativement courte de 2 à 3 heures. La comparaison des paramètres pharmacocinétiques n'a suggéré aucun changement de la pharmacocinétique pendant les 5 jours d'administration. L'aire sous la courbe (AUC) a augmenté à peu près proportionnellement à la dose. Il n'y a pas ou peu d'accumulation du topotécan lors de l'administration de doses répétées journalières et il n'a pas été mis en évidence de modification de la pharmacocinétique après administration de doses multiples. Les études précliniques 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 celle de la molécule mère a été montrée sur des modèles cellulaires, a été retrouvé dans les urines, le plasma et les fèces. Le rapport moyen des AUC métabolite/molécule mère était < 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 intraveineuse de topotécan administrée 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 % (entre 4 et 9 %) de l'ensemble des molécules apparentées au topotécan retrouvées dans l'urine et les fèces. Moins de 2 % du dérivé O-glucurono-conjugué du topotécan et du dérivé 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*, le 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 le topotécan est administré en association avec le cisplatine (cisplatine à J1, topotécan de J1 à J5), la clairance du topotécan est diminuée à J5 par rapport à J1 (19,1 l/h/m² comparé à 21,3 l/h/m² [n = 9]) (voir rubrique 4.5).

Populations particulières

Insuffisance hépatique

La clairance plasmatique chez les patients présentant une insuffisance hépatique (bilirubinémie entre 1,5 et 10 mg/dl) a diminué jusqu'à 67 % par rapport aux patients du 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 au groupe témoin.

Insuffisance rénale

La clairance plasmatique chez les patients présentant une insuffisance rénale (clairance de la créatinine entre 41 et 60 l/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 sa valeur chez les patients du groupe témoin. La demi-vie moyenne est passée de 1,9 à 4,9 heures.

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Le topotécan, 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. Le 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 du topotécan chez le rat, aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été remarqué ; toutefois, chez les femelles, une superovulation et une légère augmentation de la perte préimplantatoire ont été observées.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé à d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Flacons avant ouverture
36 mois.

Solution diluée

La stabilité chimique et physique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 30 jours à 25°C dans des conditions d'éclairage normales et de 2 à 8°C lorsque le flacon est protégé de la lumière. Du point de vue microbiologique, la solution doit être utilisée immédiatement. Si tel n'est pas le cas, les temps de conservation en cours d'utilisation et les conditions avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures de 2 à 8°C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Topotecan Accord Healthcare 1 mg/ml, 1 ml est fourni dans un flacon de verre ambré de type 1 de 2 ml, fermé par un bouchon en caoutchouc FluroTec de 13 mm, et scellé par une capsule aluminium à opercule en polypropylène bleu roi.

Topotecan Accord Healthcare 1 mg/ml, 4 ml sont fournis dans un flacon de verre ambré de type 1 de 5 ml, fermé par un bouchon en caoutchouc FluroTec de 13 mm, et scellé par une capsule aluminium à opercule en polypropylène bleu roi.

Topotecan Accord Healthcare 1 mg/ml solution à diluer pour perfusion est disponible dans des boîtes contenant 1 ou 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Topotecan Accord Healthcare est fourni sous la forme d'un concentré stérile contenant 1 mg de topotécan dans 1 ml de solution et 4 mg de topotécan dans 4 ml de solution.

Les médicaments parentéraux doivent être examinés afin de s'assurer de l'absence de particules ou d'une décoloration avant administration. Ce médicament est une solution transparente de couleur jaune. Si des particules visibles sont observées, il ne doit pas être administré. La dilution soit dans une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), soit dans une solution injectable de glucose à 50 mg/ml (5 %) est nécessaire, afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 microgrammes/ml avant l'administration au patient.

Les procédures habituelles pour la manipulation et l'élimination correctes des médicaments anticancéreux doivent être adoptées :

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

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

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526KV Utrecht
Pays-Bas

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

1 ml : BE422947.
4 ml : BE422956.

2025030073
0976736 : (1 flacon de 1 ml)
0976753 : (5 flacons de 1 ml)
0976767 : (1 flacon de 4 ml)
0976771 : (5 flacons de 4 ml)

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

Date de première autorisation : 28/06/2012

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 09/2025