

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrTOPOTECAN INJECTION

Solution stérile pour injection, 1 mg/mL de topotécan (sous forme de chlorhydrate)

Agent antinéoplasique

Concentré - Pas pour perfusion directe - Diluer avant utilisation

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, QC, Canada
J4B 1E6

Date de préparation: 29 mars 2019

Numéro de contrôle : 225908

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
MICROBIOLOGIE.....	24
TOXICOLOGIE.....	24
RÉFÉRENCES.....	25
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	27

PrTopotecan Injection

Solution stérile pour injection, 1 mg/mL de topotécan (sous forme de chlorhydrate)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement importants
perfusion intraveineuse (IV)	Solution stérile pour injection, 1 mg/mL de topotécan (sous forme de chlorhydrate) Concentré - Pas pour perfusion directe - Diluer avant utilisation	acide tartrique, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium pour ajustement de pH, eau pour injection

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Topotecan Injection (chlorhydrate de topotécan) est indiqué pour le traitement :

- du cancer métastatique de l'ovaire après l'échec du traitement initial ou ultérieur.
- des cas sensibles de cancer du poumon à petites cellules après l'échec d'une chimiothérapie de première intention (défini comme une récurrence au moins 60 jours suivant la chimiothérapie de première intention).

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du topotécan n'étant pas établies chez les enfants, l'administration de Topotecan Injection chez ce groupe de patients n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

Topotecan Injection est contre-indiqué :

- chez les patients ayant déjà fait des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactoïdes) au topotécan ou à l'un des excipients.
- chez les femmes enceintes et celles qui allaitent.
- chez les patients présentant déjà une aplasie médullaire sévère avant le premier cycle de traitement, c'est-à-dire lorsque le nombre absolu de neutrophiles est $< 1,5 \times 10^9/L$ et/ou le nombre de plaquettes $< 100 \times 10^9/L$.

- chez les patients accusant une atteinte rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 mL/min ou < 0,33 mL/s).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Topotecan Injection doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié ayant l'expérience des agents thérapeutiques anticancéreux.

Les effets indésirables suivants sont cliniquement significatifs :

- **Aplasie médullaire, principalement la neutropénie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique);**
- **Colite neutropénique pouvant être mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal).**
- **Pneumopathie interstitielle pouvant être mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire)**

Généralités

Topotecan Injection doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans la chimiothérapie anticancéreuse. L'effet toxique limitant la dose est l'aplasie médullaire, surtout la neutropénie. On ne doit pas administrer Topotecan Injection chez les patients dont le nombre absolu de neutrophiles est inférieur ou égal à $1,5 \times 10^9/L$, au départ. Afin de surveiller l'apparition d'une aplasie médullaire, tous les patients traités par Topotecan Injection doivent faire l'objet de numérations globulaires fréquentes du sang périphérique (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

L'extravasation accidentelle du chlorhydrate de topotécan ne s'est accompagnée que de légères réactions locales telles qu'un érythème (et une ecchymose).

La prudence est de rigueur quand le patient conduit un véhicule ou fait fonctionner une machine et que la fatigue ou l'asthénie persiste.

Sélection des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules

Des essais cliniques ont été menés auprès de patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules dit sensible ou réfractaire. Les chances de tirer des bienfaits thérapeutiques sont réduites chez les patients dits réfractaires, les taux de réponse variant de 11 à 31 % pour les cas sensibles et de 2,1 à 7,3 % pour les cas réfractaires. Comme le risque de toxicité est similaire, le rapport global risque-avantage est réduit.

Il faut sopeser soigneusement l'avantage du traitement pour les patients par rapport au risque de toxicité.

Carcinogénèse et mutagénèse

Le pouvoir cancérigène du chlorhydrate de topotécan n'a pas fait l'objet d'études (voir Populations particulières, Femmes enceintes).

Des études ont montré que le chlorhydrate de topotécan était génotoxique, *in vitro*, pour des cellules de mammifères (cellules de lymphomes murins et lymphocytes humains) et, *in vivo*, pour les cellules de moelle osseuse de souris, mais il n'est pas mutagène dans des cellules bactériennes (*Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*).

Gastro-intestinal

La neutropénie induite par le topotécan peut causer une colite neutropénique (caecite ou typhlite). Des décès dus à la colite neutropénique ont été signalés dans des essais cliniques sur le topotécan. Lorsque le tableau clinique comprend de la fièvre, une neutropénie et une douleur abdominale caractéristique, la possibilité d'une colite neutropénique doit être envisagée.

On a signalé des cas de perforation gastro-intestinale (dont certains cas ont menacé le pronostic vital et d'autres ont été mortels) chez des patients traités par le topotécan. Il faut surveiller les patients présentant des symptômes de douleurs à l'estomac sévères, des nausées, des vomissements et des selles sanglantes pour une possibilité de perforation gastro-intestinale. Il faut arrêter le traitement de Topotecan Injection chez les patients qui subissent une perforation gastro-intestinale.

Hématologique

L'aplasie médullaire (principalement la neutropénie) constitue l'effet toxique qui limite la dose du topotécan. La neutropénie n'est pas cumulative avec le temps. L'aplasie médullaire menant à la septicémie et des décès attribuables à la septicémie ont été signalés chez des patients traités par le topotécan [2 % des décès dans toutes les études sur le cancer du poumon à petites cellules (n = 426 sujets), dont 3 % des décès dans une étude de phase III sur le cancer du poumon à petites cellules (n = 107 sujets, tableau 4)] (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

On ne doit pas administrer Topotecan Injection aux patients dont le nombre absolu de neutrophiles est, au départ, inférieur à $1,5 \times 10^9/L$. Pour surveiller l'apparition d'une myélotoxicité, il est recommandé de procéder souvent à des numérations globulaires du sang périphérique chez tous les patients recevant du Topotecan Injection. Les patients ne doivent pas recevoir d'autres traitements par ce médicament avant que le nombre de neutrophiles soit rétabli à $> 1 \times 10^9/L$, le nombre de plaquettes à $> 100 \times 10^9/L$ et le taux d'hémoglobine à 90 g/L, à l'aide de transfusions si nécessaire.

Neutropénie

Une neutropénie de grade 4 ($< 0,5 \times 10^9/L$) est survenue chez 78 % des patients et lors de 39 % de tous les cycles, sa durée médiane étant de 7 jours. Les neutrophiles ont atteint leur nadir après une médiane de 12 jours. Une septicémie liée au traitement ou une neutropénie fébrile est survenue chez 23 % des patients et la septicémie s'est avérée mortelle dans 1,3 % des cas.

La neutropénie induite par le topotécan peut causer une colite neutropénique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal).

Dans le cas d'une neutropénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/L$ pendant au moins 7 jours) survenant au cours d'un traitement par le chlorhydrate de topotécan, il est recommandé de diminuer la dose de $0,25 \text{ mg/m}^2$ pour les cycles suivants (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Thrombopénie

Une thrombopénie de grade 4 ($< 25 \times 10^9/L$) est survenue chez 27 % des patients et lors de 9 % des cycles avec une durée médiane de 5 jours. Les plaquettes ont atteint leur nadir après une médiane de 15 jours. Des transfusions de plaquettes ont été administrées à 15 % des patients dans 4 % des cycles.

Anémie

Une anémie sévère (de grade 3 ou 4, $< 80 \text{ g/L}$) est survenue chez 37 % des patients et lors de 14 % des cycles. Le nadir a été atteint après 15 jours (médiane). Des transfusions se sont avérées nécessaires chez 52 % des patients dans 22 % des cycles.

Surveillance de la fonction médullaire

Topotecan Injection doit être administré uniquement aux patients ayant des réserves médullaires suffisantes au départ, notamment un nombre absolu de neutrophiles d'au moins $1,5 \times 10^9/L$ et une numération plaquettaire d'au moins $100 \times 10^9/L$. Une surveillance fréquente de la numération globulaire s'impose pendant le traitement par Topotecan Injection (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Respiratoire

Le topotécan a été associé à des cas de pneumopathie interstitielle, dont certains se sont avérés fatals (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Les facteurs de risque sous-jacents comprenaient des antécédents de pneumopathie interstitielle, de fibrose pulmonaire, de cancer du poumon, d'exposition thoracique aux rayonnements ainsi que l'utilisation de médicaments pneumotoxiques et/ou de facteurs de croissance hématopoïétiques. On doit surveiller l'apparition de symptômes pulmonaires évocateurs d'une pneumopathie interstitielle (par exemple, toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie) et interrompre le topotécan si un nouveau diagnostic de pneumopathie interstitielle est confirmé.

Populations particulières

Femmes enceintes

Topotecan Injection administré à une femme enceinte peut être nocif pour le fœtus. Le topotécan s'est révélé létal pour les embryons et les fœtus de rates ($0,59 \text{ mg/m}^2$) et de lapines ($1,25 \text{ mg/m}^2$) traitées à des doses inférieures à celles administrées par voie intraveineuse chez les humains en contexte clinique ($1,5 \text{ mg/m}^2$). À des doses toxiques pour les mères ($0,59 \text{ mg/m}^2$), le topotécan a provoqué des malformations, principalement des yeux, du cerveau, du crâne et des vertèbres. Ce médicament est contre-indiqué pendant la grossesse. Les femmes susceptibles de procréer doivent être avisées d'éviter la grossesse pendant le traitement par Topotecan Injection et, le cas échéant, d'en informer immédiatement leur médecin traitant.

Femmes qui allaitent

Topotecan Injection est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir CONTRE-INDICATIONS).

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du topotécan n'ont pas été établies chez les enfants; le chlorhydrate de topotécan n'est donc pas indiqué dans cette population.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Les données qui suivent sont fondées sur l'expérience acquise chez 453 femmes atteintes de cancer métastatique de l'ovaire et 426 patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules traités par le chlorhydrate de topotécan. Le tableau 1 présente les principaux effets toxiques hématologiques et le tableau 2 les effets toxiques non hématologiques survenus chez au moins 15 % des patients.

Tableau 1 Résumé des effets indésirables hématologiques chez des patients traités par le chlorhydrate de topotécan

Manifestations indésirables hématologiques	Patients n = 879	Cycles n = 4124
	Fréquence (%)	Fréquence (%)
Neutropénie < 1,5 x 10 ⁹ /L < 0,5 x 10 ⁹ /L	97 78	81 39
Leucopénie < 3 x 10 ⁹ /L < 1 x 10 ⁹ /L	97 32	80 11
Thrombopénie < 75 x 10 ⁹ /L < 25 x 10 ⁹ /L	69 27	42 9
Anémie < 100 g/L < 80 g/L	89 37	71 14
Septicémie, fièvre ou infection avec neutropénie de grade 4	23	7
Transfusions de plaquettes	15	4
Transfusions d'érythrocytes	52	22

Tableau 2 Résumé des effets indésirables non hématologiques chez des patients traités par le chlorhydrate de topotécan

Effets indésirables non hématologiques	Tous grades Fréquence (%)		Grade 3 Fréquence (%)		Grade 4 Fréquence (%)	
	n = 879 patients	n = 4124 cycles	n = 879 patients	n = 4124 cycles	n = 879 patients	n = 4124 cycles
Appareil digestif						
Nausées	64	42	7	2	1	<1
Vomissements	45	22	4	1	1	<1
Diarrhée	32	14	3	1	1	<1
Constipation	29	15	2	1	1	<1

Effets indésirables non hématologiques	Tous grades Fréquence (%)		Grade 3 Fréquence (%)		Grade 4 Fréquence (%)	
	n = 879 patients	n = 4124 cycles	n = 879 patients	n = 4124 cycles	n = 879 patients	n = 4124 cycles
Douleurs abdominales	22	10	2	1	2	<1
Stomatite	18	8	1	<1	<1	<1
Anorexie	19	9	2	1	<1	<1
Corps entier						
Fatigue	29	22	5	2	0	0
Fièvre	28	11	1	<1	<1	<1
Douleur*	23	11	2	1	1	<1
Asthénie	25	13	4	1	2	<1
Peau et annexes						
Alopécie	49	54	S/O	S/O	S/O	S/O
Éruption cutanée**	16	6	1	<1	0	0
Appareil respiratoire						
Dyspnée	22	11	5	2	3	1
Toux	15	7	1	<1	0	0
SNC/système nerveux périphérique						
Céphalées	18	7	1	<1	<1	0

* La douleur comprend les douleurs corporelles, dorsales et au squelette.

** L'éruption cutanée comprend le prurit, l'éruption érythémateuse, l'urticaire, la dermite, l'éruption bulleuse et l'éruption maculo-papuleuse.

Effets hématologiques

(voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)

Appareil digestif

Les patients traités par le chlorhydrate de topotécan n'ont pas reçu systématiquement des antiémétiques à titre prophylactique. Les troubles digestifs ont été, en général, légers à la posologie recommandée. La fréquence des nausées a été de 64 % (8 % de grade 3 ou 4) et les vomissements sont survenus chez 45 % des patients (6 % de grade 3 ou 4) (voir le tableau 2).

Une proportion de 32 % des patients ont souffert de diarrhée (4 % de grade 3 ou 4), 29 % de constipation (2 % de grade 3 ou 4) et 22 % avaient des douleurs abdominales (4 % de grade 3 ou 4). La fréquence des douleurs abdominales de grade 3 ou 4 a été de 6 % chez les patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et de 2 % chez les patients souffrant de cancer du poumon à petites cellules.

Après l'administration de chlorhydrate de topotécan par voie intraveineuse, la fréquence de la diarrhée liée au médicament (grade 1 ou 2) s'établissait à 10 % chez les patients de plus de 65 ans (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Peau et annexes

Une alopécie totale (grade 2) est survenue chez 31 % des patients.

Système nerveux central et périphérique

Les céphalées (18 %) ont constitué l'effet toxique neurologique le plus souvent signalé. Les paresthésies ont généralement été de grade 1 (7 %).

Foie et voies biliaires

Des élévations passagères de grade 1 des enzymes hépatiques sont survenues chez 8 % des patients et des élévations de grade 3 ou 4 de la bilirubine, dans < 2 % des cas.

Appareil respiratoire

Une dyspnée de grade 3 ou 4 est apparue chez 3,8 % des patientes atteintes de cancer de l'ovaire et chez 12,2 % des patients souffrant de cancer du poumon à petites cellules. Le tableau 3 fait état des manifestations hématologiques de grade 3 ou 4 et des manifestations non hématologiques importantes survenues dans l'essai comparant le topotécan au paclitaxel. Le tableau 4 fait état des manifestations hématologiques de grade 3 ou 4 et des manifestations non hématologiques importantes notées dans l'essai comparant le topotécan et l'association CAV, réalisé chez des patients atteints du cancer du poumon à petites cellules.

Remarque : Toutes les échelles de gradation sont fondées sur les critères du *National Cancer Institute*.

Tableau 3 Tableaux comparatifs des effets toxiques chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire réparties au hasard pour recevoir le chlorhydrate de topotécan ou le paclitaxel

Effet indésirable	chlorhydrate de topotécan		Paclitaxel	
	Patientes n = 112 %	Cycles n = 597 %	Patientes n = 114 %	Cycles n = 589 %
Hématologique de grade 3 ou 4				
Neutropénie de grade 4 ($< 0,5 \times 10^9/L$)	80,2	35,8	21,4	8,6
Anémie de grade 3 ou 4 (Hémoglobine < 80 g/L)	41,4	16,1	6,3	1,9
Thrombopénie de grade 4 ($< 25 \times 10^9/L$)	27,0	10,0	2,7	0,5
Fièvre/neutropénie de grade 4	23,2	6,0	4,0	1,0
Septicémie documentée	4,5	0,8	1,8	0,3
Décès des suites d'une septicémie	1,8	S/O	0,0	S/O
Non hématologique de grade 3 ou 4				
Appareil digestif				
Douleurs abdominales	5,4	1,3	3,5	0,9
Constipation	5,4	1,0	0,0	0,0
Diarrhée	6,3	1,9	0,9	0,2
Occlusion intestinale	4,5	1,0	4,4	0,8
Nausées	9,8	2,7	1,8	0,3
Stomatite	0,9	0,2	0,9	0,2
Vomissements	9,9	1,9	2,7	0,5
Corps entier				
Anorexie	3,6	0,8	0,0	0,0

Effet indésirable	chlorhydrate de topotécan		Paclitaxel	
	Patientes n = 112 %	Cycles n = 597 %	Patientes n = 114 %	Cycles n = 589 %
Dyspnée	6,3	1,8	5,4	1,2
Fatigue	7,1	1,8	6,1	2,2
Malaise	1,8	0,5	1,8	0,3
Neuromusculaire				
Arthralgie	0,9	0,2	2,6	0,5
Asthénie	5,4	1,6	2,6	1,0
Céphalées	0,9	0,2	1,8	0,8
Myalgie	0,0	0,0	2,6	1,5
Douleur*	4,5	1,0	7,0	2,2
Douleur thoracique	1,8	0,3	0,9	0,3
Peau et annexes				
Éruption**	0	0	0,9	0,2
Foie/voies biliaires				
Taux accrus d'enzymes hépatiques+	0,9	0,2	0,9	0,2

* La douleur comprend les douleurs corporelles, dorsales et au squelette.

** L'éruption cutanée comprend le prurit, l'éruption érythémateuse, l'urticaire, la dermite, l'éruption bulleuse et l'éruption maculo-papuleuse.

+ Les taux accrus d'enzymes hépatiques comprennent l'élévation des SGOT/AST, des SGPT/ALT et des enzymes hépatiques.

Tableau 4 Tableaux comparatifs des effets toxiques chez des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules répartis au hasard pour recevoir le chlorhydrate de topotécan ou l'association CAV

Manifestation indésirable	chlorhydrate de topotécan		Association CAV	
	Patientes n = 107 %	Cycles n = 446 %	Patientes n = 104 %	Cycles n = 359 %
Hématologique de grade 3 ou 4				
Neutropénie de grade 4 ($< 0,5 \times 10^9/L$)	70	38	72	51
Anémie de grade 3 ou 4 (Hémoglobine $< 80 \text{ g/L}$)	42	18	20	7
Thrombopénie de grade 4 ($< 25 \times 10^9/L$)	29	10	5	1
Fièvre/neutropénie de grade 4	28	9	26	13
Septicémie documentée	5	1	5	1
Décès des suites d'une septicémie	3	S/O	1	S/O
Non hématologique de grade 3 ou 4				
Appareil digestif				
Douleurs abdominales	6	1	4	2
Constipation	1	< 1	0	0

Manifestation indésirable	chlorhydrate de topotécan		Association CAV	
	Patients n = 107 %	Cycles n = 446 %	Patients n = 104 %	Cycles n = 359 %
Diarrhée	1	<1	0	0
Nausées	8	2	6	2
Stomatite	2	<1	1	<1
Vomissements	3	<1	3	1
Corps entier				
Anorexie	3	1	4	2
Dyspnée	9	5	14	7
Fatigue	6	4	10	3
Neuromusculaire				
Asthénie	9	4	7	2
Céphalées	0	0	2	<1
Douleur*	5	2	7	4
Appareil respiratoire				
Pneumonie	8	2	6	2
Toux	2	1	0,0	0
Peau et annexes				
Éruptions**	1	<1	1	<1
Foie/voies biliaires				
Taux accrus d'enzymes hépatiques+	1	<1	0	0

* La douleur comprend les douleurs corporelles, dorsales et au squelette.

** L'éruption cutanée comprend le prurit, l'éruption érythémateuse, l'urticaire, la dermatite, l'éruption bulleuse et l'éruption maculo-papuleuse.

+ Les taux accrus d'enzymes hépatiques comprennent l'élévation des SGOT/AST, des SGPT/ALT et des enzymes hépatiques.

La prémédication n'a pas été utilisée de façon systématique chez les patients répartis au hasard pour recevoir le chlorhydrate de topotécan alors que les patients sous CAV recevaient des corticostéroïdes, de la diphenhydramine et des inhibiteurs des récepteurs histaminiques de type 2 comme prétraitement.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Les rapports des effets indésirables survenus chez des patients ayant pris du chlorhydrate de topotécan après sa mise en marché comprenaient les effets suivants :

Corps entier : manifestations allergiques, œdème de Quincke, réactions anaphylactoïdes, extravasation*, pancytopenie

Gastro-intestinaux : douleur abdominale**, perforation gastro-intestinale, inflammation de la muqueuse

Hématologiques : saignement sévère (en association avec la thrombopénie)

Système immunitaire : réaction anaphylactique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : pneumopathie interstitielle

Peau et annexes : dermatite sévère, prurit sévère

* Les réactions associées à l'extravasation étaient bénignes et n'ont généralement pas nécessité de traitement particulier.

**La colite neutropénique, y compris la colite neutropénique mortelle, a été l'une des complications de la neutropénie induite par le topotécan (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On ne dispose pas de données suffisantes pour définir un schéma thérapeutique sûr et efficace comprenant le chlorhydrate de topotécan employé en association avec d'autres agents cytotoxiques. Des études préliminaires portant sur l'administration concomitante du chlorhydrate de topotécan et d'un platine (par exemple, cisplatine ou carboplatine) laissent entrevoir une interaction liée à la séquence; en effet, une aplasie médullaire plus importante est observée lorsqu'un platine est administré le jour 1 comparativement au jour 5 de l'administration de chlorhydrate de topotécan. Si le topotécan est administré en association avec d'autres agents cytotoxiques, une réduction de la dose pourrait être nécessaire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Dose initiale

Avant l'administration du premier cycle de chimiothérapie par Topotecan Injection (chlorhydrate de topotécan), les patients doivent absolument avoir :

- un nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$
- un nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$
- un taux d'hémoglobine $\geq 90 \text{ g/L}$.

Posologie recommandée et modification posologique

Dose initiale

La dose recommandée de Topotecan Injection est de $1,5 \text{ mg/m}^2$ administrée par perfusion intraveineuse sur 30 minutes une fois par jour pendant cinq jours consécutifs, à partir du premier jour d'un cycle de 21 jours. Il est recommandé d'administrer au moins quatre cycles de chimiothérapie avec Topotecan Injection puisque le délai de réponse médian enregistré dans trois essais cliniques sur le cancer de l'ovaire a été de 9 à 12 semaines et que le délai de réponse médian obtenu dans quatre essais cliniques sur le cancer du poumon à petites cellules a été de 5 à 7 semaines.

Doses subséquentes

On ne doit pas administrer de nouveau le topotécan à moins que le nombre absolu de neutrophiles soit supérieur ou égal à $1 \times 10^9/L$, le nombre de plaquettes soit supérieur ou égal à $100 \times 10^9/L$ et

le taux d'hémoglobine soit supérieur ou égal à 90 g/L (à l'aide de transfusions si nécessaire).

La pratique standard en oncologie pour la prise en charge de la neutropénie est soit d'administrer le topotécan avec d'autres médicaments (comme un G-CSF) soit de réduire la dose pour maintenir le nombre de neutrophiles.

Si l'on opte pour une réduction de dose chez les patients présentant une neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/L$) depuis 7 jours ou plus ou une neutropénie sévère accompagnée de fièvre ou d'une infection ou encore chez les patients dont le traitement a été reporté en raison d'une neutropénie, la dose doit être réduite de $0,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pour les cycles suivants à $1,25 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ au besoin (puis à $1,0 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ si le besoin existe encore).

Il en va de même si la numération des plaquettes chute en deçà de $25 \times 10^9/L$.

La prémédication systématique visant à prévenir les effets indésirables non hématologiques n'est pas nécessaire avec Topotecan Injection.

Atteinte hépatique : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de Topotecan Injection chez les patients accusant une atteinte hépatique (bilirubinémie $> 1,5$ à $< 10 \text{ mg/dL}$ ou (unités SI) $> 25,7$ à $< 171 \text{ mcmol/L}$).

Atteinte rénale : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie de Topotecan Injection chez les patients présentant une atteinte rénale légère (Cl_{cr} de 40 à 60 mL/min ou de 0,67 à 1 mL/s). Il est cependant recommandé de porter la dose à $0,75 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ dans les cas d'atteinte rénale modérée (Cl_{cr} de 20 à 39 mL/min ou 0,33 à 0,65 mL/s). Ces recommandations posologiques chez les patients accusant une atteinte rénale modérée (Cl_{cr} de 20 à 39 mL/min) sont fondées sur des études réunissant des patients présentant un cancer avancé. Le traitement par Topotecan Injection n'est pas recommandé chez les patients accusant une atteinte rénale sévère ($Cl_{cr} < 20 \text{ mL/min}$ ou 0,33 mL/s) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Neutropénie : Dans le cas d'une neutropénie sévère ($< 0,5 \times 10^9/L$ pendant au moins 7 jours) survenant au cours d'un traitement par le chlorhydrate de topotécan, il est recommandé de diminuer la dose de $0,25 \text{ mg/m}^2$ pour les cycles suivants (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neutropénie).

Enfants : On ne dispose pas de données suffisantes chez les enfants pour recommander une posologie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Personnes âgées : Il n'est pas nécessaire de modifier la posologie de Topotecan Injection chez les personnes âgées si ce n'est les ajustements liés à la fonction rénale.

Après l'administration du chlorhydrate de topotécan par voie intraveineuse, la fréquence de la diarrhée liée au médicament (grade 1 ou 2) s'établissait à 10 % chez les patients de plus de 65 ans (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Appareil digestif). Il convient de surveiller de près les patients âgés de plus de 65 ans et souffrant de diarrhée et de les traiter en conséquence.

Administration en association avec des agents cytotoxiques : Il peut s'avérer nécessaire de modifier la posologie si le topotécan est administré en association avec d'autres agents cytotoxiques (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Administration

Topotecan Injection est un médicament antinéoplasique cytotoxique. À l'instar des autres substances potentiellement toxiques, la solution Topotecan Injection doit être préparée sous une hotte à flux laminaire vertical et le port de gants et de vêtements de protection est de mise. Si Topotecan Injection entre en contact avec la peau, laver immédiatement la région touchée à fond, à l'eau et au savon. Si Topotecan Injection entre en contact avec les muqueuses, rincer abondamment à l'eau.

Préparation pour administration intraveineuse : Avant l'administration, diluer le volume nécessaire de solution en l'ajoutant à 50 à 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % pour perfusion ou de solution de dextrose à 5 % pour perfusion, pour obtenir une concentration de 20-500 mcg/mL.

Comme les fioles ne contiennent pas d'agents de conservation, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après sa dilution. Si l'on ne s'en sert pas immédiatement, on doit garder le produit dilué au réfrigérateur, à l'abri de la lumière, pendant 24 heures au maximum.

Avant d'administrer une solution intraveineuse ou une préparation pharmaceutique parentérale quelconque, on doit vérifier par un examen visuel la limpidité ainsi que l'absence de particules, de fuite et de changement de couleur, si la solution et le contenant le permettent.

SURDOSAGE

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Il n'existe aucun antidote connu au surdosage du chlorhydrate de topotécan. La prise en charge doit se faire selon l'indication clinique. Des surdoses (allant de 1,1 à 10 fois la dose prescrite) ont été signalées chez des patients traités par le chlorhydrate de topotécan administré par voie intraveineuse. La principale complication du surdosage est l'aplasie médullaire. Les signes et les symptômes observés en cas de surdose cadrent avec les effets indésirables connus du chlorhydrate de topotécan (voir EFFETS INDÉSIRABLES). En outre, à la suite d'un surdosage, on a fait état d'une élévation des enzymes hépatiques, de mucosite, de colite nécrosante hémorragique d'issue fatale, d'hypotension et de tachycardie. Dans une étude de phase I, un sujet a reçu par erreur une dose de 35 mg/m² pendant le neuvième cycle de chimiothérapie et il a manifesté des effets toxiques hématologiques en rapport avec cette dose élevée.

La DL₁₀ chez les souris ayant reçu une seule perfusion de chlorhydrate de topotécan a été de 74,85mg/m² (IC à 95 % : 47,22 à 97,41).

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le chlorhydrate de topotécan inhibe la topo-isomérase I, enzyme qui intervient dans la réplication de l'ADN, en réduisant la contrainte de torsion introduite en amont de la fourche de réplication en progression. Le topotécan inhibe la topo-isomérase I en stabilisant le complexe covalent formé par l'enzyme et l'ADN aux brins divisés, qui est un intermédiaire dans le processus catalytique; il s'ensuit des cassures au niveau des brins d'ADN monocaténares associés aux protéines, ce qui entraîne la mort des cellules.

Pharmacodynamie

La leucopénie est l'effet toxique limitant la dose du topotécan. On peut décrire la relation entre la diminution du nombre de leucocytes et l'aire sous la courbe du topotécan ou du topotécan total selon un modèle de E_{\max} sigmoïde.

Pharmacocinétique

À la suite de l'administration intraveineuse de topotécan à des doses de 0,5 à 1,5 mg/m² par perfusion sur 30 minutes chaque jour pendant 5 jours, la clairance du topotécan a été de 1030mL/min et sa demi-vie plasmatique de 2 à 3 heures.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques n'a pas semblé indiquer de modification de la pharmacocinétique au cours de la période d'administration. L'aire sous la courbe a augmenté de façon à peu près proportionnelle à la dose.

Distribution : Le volume de distribution du topotécan est de 130 L. Sa liaison aux protéines plasmatiques est de 35 % environ. Dans le sang, le topotécan se répartit également entre les globules et le plasma.

Métabolisme : Le topotécan subit une hydrolyse qui dépend du pH, l'équilibre favorisant la forme hydroxyacide à chaîne ouverte, au pH physiologique.

Excrétion : On n'a pas pu mesurer la clairance rénale du topotécan chez les humains à cause de l'effet du pH urinaire sur l'interconversion, bien que la mesure du topotécan total (cycle lactone et hydroxyacide à chaîne ouverte) dans l'urine semble indiquer qu'une fraction variable de la dose (en général de 20 à 60 %) est excrétée dans l'urine. On a aussi détecté du topotécan dans des échantillons de bile humaine, indiquant que cette substance est excrétée à la fois par voie biliaire et par voie urinaire chez les humains.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie : La pharmacocinétique du topotécan a fait l'objet d'une étude chez 12 enfants traités par le topotécan à des doses de 2,0 à 7,5 mg/m² administrées par perfusion continue sur 24 heures. La clairance plasmatique moyenne a été de 28,3 L/h/m², ayant varié de 18,1 à 44,2 L/h/m². Ces valeurs sont semblables à celles observées chez les adultes (environ 36 L/h/m²) ayant reçu du topotécan par perfusion sur 24 heures.

Gériatrie : La pharmacocinétique du topotécan n'a pas fait l'objet d'une étude particulière chez les personnes âgées. Une analyse des paramètres pharmacocinétiques réalisée chez un groupe de femmes traitées n'a toutefois pas révélé que l'âge était un facteur important. La clairance rénale est probablement un déterminant de la clairance du topotécan plus important que l'âge chez une

telle population de patients.

Sexe : La clairance plasmatique globale moyenne du topotécan a été plus élevée de 24 % environ chez les hommes que chez les femmes, correspondant surtout à la différence dans les dimensions du corps.

Race : L'effet de la race sur la pharmacocinétique du topotécan n'a pas été établi.

Insuffisance hépatique : D'après les données cliniques et les paramètres pharmacocinétiques du topotécan total, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie dans les cas d'atteinte hépatique (bilirubinémie < 10 mg/dL ou 171 µmol/L). Chez les patients accusant une atteinte hépatique, la clairance plasmatique a diminué à environ 67 % de celle notée dans le groupe témoin. La demi-vie du topotécan a été prolongée d'environ 30 %, mais le volume de distribution est demeuré inchangé. Chez les patients présentant une atteinte hépatique, la clairance du topotécan total n'a diminué que de 10 % environ par rapport à celle des patients du groupe témoin.

Insuffisance rénale : La clairance plasmatique du topotécan chez les patients présentant une atteinte rénale légère (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] de 40 à 60 mL/min ou de 0,67 à 1 mL/s) a diminué à environ 67 % de celle mesurée chez les témoins. Le volume de distribution a légèrement diminué et, par conséquent, la demi-vie ne s'est allongée que de 14 %. Dans les cas d'atteinte rénale modérée (Cl_{Cr} de 20 à 39 mL/min ou de 0,33 à 0,65 mL/s), la clairance plasmatique du topotécan a été réduite à 34 % de celle mesurée chez les témoins. Le volume de distribution a également baissé d'environ 25 %, d'où un allongement de la demi-vie moyenne de 1,9 à 4,9 heures. La clairance du topotécan total a également diminué de 57 % chez les patients accusant une atteinte rénale modérée et de 17 % chez ceux ayant une atteinte rénale légère. D'après les données cliniques et les paramètres pharmacocinétique du topotécan total, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en présence d'atteinte rénale légère (Cl_{Cr} de 40 à 60 mL/min ou de 0,67 à 1 mL/s). Il est toutefois recommandé de porter la dose à 0,75 mg/m²/jour chez les patients accusant une atteinte rénale modérée. Topotecan Injection n'est pas recommandé lorsque la clairance de la créatinine est < 20 mL/min (0,33 mL/min).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Les fioles non ouvertes de Topotecan Injection sont stables jusqu'à la date indiquée sur l'emballage lorsque conservées entre 2°C et 8 ° C dans un réfrigérateur. **Conserver la fiole dans la boîte d'origine.**

Solutions diluées

Si l'on ne s'en sert pas immédiatement, on doit garder les solutions diluées au réfrigérateur entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière, jusqu'à 24h, et conformément aux bonnes pratiques pharmaceutiques.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Manipulation et élimination : Appliquer les procédés de manipulation et d'élimination des

médicaments anticancéreux. Plusieurs lignes directrices ont été publiées à cet effet.

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

Solution pour injection

Composition

Topotecan Injection se présente sous forme de solution pour injection. Chaque fiole contient 1 mg/mL de topotécan (1,09 mg de chlorhydrate de topotécan), de l'acide tartrique et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et/ou de l'hydroxyde de sodium peuvent être utilisés pour ajuster le pH.

Conditionnement

Topotecan Injection se présente en fioles à usage unique de 4mg/4mL (base libre), en boîtes de 5 fioles.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

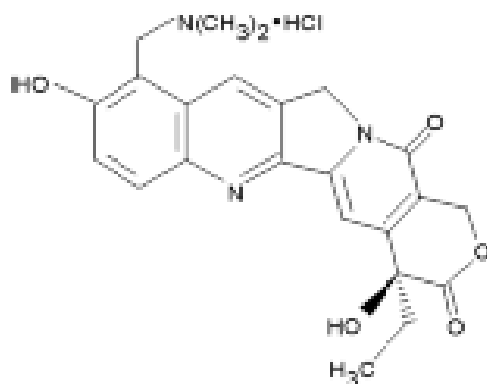
Substance pharmaceutique

Nom propre : Chlorhydrate de topotécan

Nom chimique : Monochlorhydrate de (S)-10-[(diméthylamino)méthyl]-4-éthyl-4,9-dihydroxy-1H-pyrano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinoline-3,14-(4H,12H)-dione.

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{23}H_{23}N_3O_5 \cdot HCl$, 457,9 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de topotécan est une poudre jaune ou jaune orangé. Son point de fusion se situe entre 212,7 ° C et 216,2 ° C. Le pH de chlorhydrate de topotécan dans une solution aqueuse à 1,00 mg / ml est de 3,36.

ESSAIS CLINIQUES

Cancer de l'ovaire

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

On a étudié le chlorhydrate de topotécan dans le cadre de quatre essais cliniques réalisés auprès de 453 femmes atteintes de cancer métastatique de l'ovaire.

Dans ces quatre essais cliniques, les participantes ont reçu une dose initiale de 1,5 mg/m² par perfusion intraveineuse sur 30 minutes pendant les cinq premiers jours consécutifs d'un cycle de 21 jours.

Dans une étude de phase III avec répartition aléatoire, on a comparé le chlorhydrate de topotécan au paclitaxel chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire récidivant après l'échec d'un traitement initial renfermant un platine. L'étude a été menée auprès de 112 patientes traitées par le chlorhydrate de topotécan (1,5 mg/m²/jour pendant les 5 premiers jours consécutifs d'un cycle de 21 jours) et de 114 patientes recevant du paclitaxel (175 mg/m² sur 3 heures le premier jour d'un cycle de 21 jours).

Le tableau 5 présente les taux de réponse, la durée de la réponse (à partir du début de la réponse confirmée), le délai avant la progression, le délai de réponse et la survie, obtenus dans cet essai comparatif.

Résultats d'étude

Les patientes sous chlorhydrate de topotécan ont obtenu un taux de réponse plus élevé (21 % contre 14 %, $p = 0,196$) que celles sous paclitaxel, une durée de réponse plus longue (médiane = 26 contre 22 semaines; rapport des risques instantanés = 0,778, $p = 0,476$), un plus long délai avant la progression (médiane = 19 contre 15 semaines; rapport des risques instantanés = 0,764, $p = 0,0718$) ainsi qu'une plus longue survie globale estimée (médiane = 63 contre 53 semaines; rapport des risques instantanés = 0,986, $p = 0,9315$).

Toutefois, le délai de réponse médian a été plus long avec le chlorhydrate de topotécan qu'avec le paclitaxel (médiane = 8 contre 6 semaines; rapport des risques instantanés = 0,615, $p = 0,1465$). Par conséquent, si le traitement par le chlorhydrate de topotécan est arrêté prématurément, on risque d'en sous-estimer l'efficacité (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Tableau 5: Paramètres comparatifs de l'efficacité du chlorhydrate de topotécan et du paclitaxel dans le traitement du cancer de l'ovaire

Paramètre	Chlorhydrate de topotécan (n = 112)	Paclitaxel (n = 114)
Taux de réponse complète (%)	4,5 16,1	2,6 11,4
Taux de réponse partielle (%)	20,5	14,0
Taux global de réponse (%) IC à 95 %	(13,1 à 28,0)	(7,7 à 20,4)
(valeur de p)	(0,196)	
Durée de la réponse (semaines)		
Médiane	26*	22*
IC à 95 %	(22,1 à 32,9)	(16,0 à 34,6)
RRI (valeur de p)	0,778 (0,476)	

Paramètre	Chlorhydrate de topotécan (n = 112)	Paclitaxel (n = 114)
Délai avant progression (semaines)		
Médiane	19	15
IC à 95 %	(12,1 à 23,6)	(11,9 à 18,3)
RRI (valeur de p)	0,764 (0,0718)	
Délai de réponse (semaines)		
Médiane	8,0*	6,0*
Intervalle	3,1-19,0	2,4-12,3
RRI (valeur de p)	0,615 (0,1465)	
Survie globale (semaines)		
Médiane	63	53
Intervalle	0,7-122,1	0,6-129,9
RRI (valeur de p)	0,97 (0,87)	

* topotécan (n = 23), paclitaxel (n = 16)

En cas d'échec du premier traitement, les patientes pouvaient passer à l'autre traitement. On a obtenu une réponse chez 8 des 61 femmes (13,1 %) traitées par le chlorhydrate de topotécan après l'échec du paclitaxel et chez 5 des 49 femmes (10,2 %) traitées par le paclitaxel après l'échec du chlorhydrate de topotécan.

Le chlorhydrate de topotécan a été efficace chez les patientes devenues résistantes aux platines, cette résistance étant définie par l'évolution de la tumeur pendant le traitement ou par une récurrence moins de 6 mois après la fin du traitement par un platine. On a obtenu une réponse complète et sept réponses partielles chez 60 patientes, ce qui donne un taux de réponse de 13 %. Dans ce même essai, on n'a enregistré aucune réponse complète et seulement quatre réponses partielles dans le groupe traité par le paclitaxel, pour un taux de réponse de 7 %.

Le chlorhydrate de topotécan est demeuré efficace chez les patientes qui n'avaient pas répondu au paclitaxel ou qui ont cessé d'y répondre, comme en témoignent les cas répondeurs enregistrés dans cet essai ainsi que dans celui ayant porté sur les cas d'échec du traitement par les platines et le paclitaxel (voir ci-dessous).

Dans ce premier essai, le profil d'innocuité du paclitaxel a été conforme à celui figurant dans la monographie du produit et le profil du chlorhydrate de topotécan conforme aux observations faites chez les 453 patientes des quatre essais cliniques sur le cancer de l'ovaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Les trois autres études ont consisté en des essais ouverts, non comparatifs. La première a été menée auprès de 111 patientes souffrant d'un cancer ovarien récurrent n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par un platine. Le taux de réponse a été de 14 % (IC à 95 % = 7,9 -20,9 %). La durée de réponse médiane a été de 16 semaines (intervalle de 4,6 à 41,9 semaines) et le délai avant la progression de 11 semaines (intervalle de 0,7 à 72,1 semaines). La survie globale médiane a été de 52 semaines (intervalle de 1,4 à 72,3 semaines).

Le deuxième essai ouvert a été réalisé chez 139 patientes n'ayant pas répondu à un traitement (62 cas) ou à deux traitements (77 cas) antérieurs contenant un platine et le paclitaxel. Dans cet essai, les taux de réponse pour les cas évaluable ont été de 12,9 % et de 16,9 %, respectivement. La

durée de réponse médiane a été de 18,1 semaines. Le délai médian avant la progression a été de 12 semaines (intervalle de 0,6 à 52,7 semaines). La survie globale médiane a été de 51,3 semaines chez les patientes dont le traitement de première intention avait échoué.

Le troisième essai ouvert a recruté 30 patientes atteintes d'un cancer ovarien récurrent n'ayant pas répondu à un ou deux traitements antérieurs renfermant un platine. Le taux de réponse a été de 13 % (IC à 95 % = 3,8-30,7 %) et la durée de réponse médiane a été de 28 semaines (intervalle de 16 à 59 semaines).

Cancer du poumon à petites cellules

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

On a étudié le chlorhydrate de topotécan chez 426 patients atteints de cancer du poumon à petites cellules récidivant ou évolutif dans le cadre d'un essai comparatif de phase III avec répartition aléatoire et de trois essais de phase II sans répartition aléatoire.

Dans un essai comparatif de phase III avec répartition aléatoire, 107 patients ont été traités par le chlorhydrate de topotécan (1,5 mg/m²/jour pendant 5 jours à partir du premier jour d'un cycle de 21 jours) et 104 patients par l'association CAV (1000 mg/m² de cyclophosphamide, 45 mg/m² de doxorubicine et 2 mg de vincristine administrés de façon séquentielle le premier jour d'un cycle de 21 jours). Tous les patients ont été considérés comme étant sensibles à la chimiothérapie de première intention (les répondeurs dont le cancer a ensuite progressé \geq 60 jours suivant la fin du traitement de première intention). Au total, 77 % des patients sous chlorhydrate de topotécan et 79 % des patients sous l'association CAV ont reçu une association platine-étoposide avec ou sans autres agents comme chimiothérapie de première intention.

Les taux de réponse, la durée de la réponse, le délai avant la progression et la survie globale font l'objet du tableau 6.

Tableau 6 Efficacité du chlorhydrate de topotécan vs l'association CAV (cyclophosphamide-doxorubicine-vincristine) chez des patients atteints de cancer du poumon à petites cellules sensibles à la chimiothérapie de première intention

Paramètre	le chlorhydrate de topotécan (n = 107)	CAV (n = 104)
Taux de réponse complète	0,0 %	1,0 %
Taux de réponse partielle	24,3 %	17,3 %
Taux global de réponse	24,3 %	18,3 %
IC à 95 %*	16,17 à 32,43 %	10,84 à 25,7 %
(valeur de p)	(0,285)	
Durée de la réponse (semaines)	n = 26	n = 19
Médiane	14,4	15,3
IC à 95 %	13,1 à 18,0	13,1 à 23,1
RRI (chlorhydrate de topotécan : CAV)	1,42	
(valeur de p)	(0,30)	
Délai avant progression (semaines)		
Médiane	13,3	12,3
IC à 95 %	11,4 à 16,4	11,0 à 14,1

Paramètre	le chlorhydrate de topotécan (n = 107)	CAV (n = 104)
RRI (chlorhydrate de topotécan : CAV) (valeur de p)	0,92 (0,55)	
Survie globale (semaines) Médiane IC à 95 %	25,0 20,6 à 29,6	24,7 21,7 à 30,3
RRI (chlorhydrate de topotécan : CAV) (valeur de p)	1,04 (0,80)	

Le calcul de la durée de la réponse est fondé sur l'intervalle entre la première réponse et le délai avant la progression.
* L'intervalle de confiance à 95 % pour l'écart dans le taux de réponse (6,0 %) a été de -6,0 à 18 %.

Le délai de réponse a été similaire dans les deux groupes de traitement : chlorhydrate de topotécan – médiane de 6 semaines (2,4 à 15,7) contre l'association CAV – médiane de 6 semaines (5,1 à 18,1).

L'effet palliatif sur les symptômes liés à la maladie était plus important chez les patients qui avaient reçu le chlorhydrate de topotécan que chez les patients qui avaient reçu l'association CAV. Ces améliorations importantes du point de vue clinique sont survenues à un taux plus élevé pour 8 des 9 symptômes chez les patients sous chlorhydrate de topotécan. L'amélioration des symptômes a été statistiquement significative pour 5 symptômes sur 9. Ces données sont présentées au tableau 7.

Les patients traités par le chlorhydrate de topotécan ont également présenté un plus long délai d'aggravation pour 7 des 9 symptômes liés à la maladie (essoufflement, anorexie, perturbation des activités quotidiennes, toux, insomnie, enrouement et fatigue). Le délai d'aggravation des douleurs thoraciques et de l'hémoptysie a été similaire dans les deux groupes de traitement. Des différences statistiquement significatives dans le délai d'aggravation de l'essoufflement ($p = 0,046$) et de l'anorexie ($p = 0,003$) ont été observées, l'état du groupe sous chlorhydrate de topotécan s'aggravant plus lentement.

Tableau 7: Pourcentage de patients présentant une amélioration des symptômes+ : chlorhydrate de topotécan vs l'association CAV dans le traitement du cancer du poumon à petites cellules

Symptôme	chlorhydrate de topotécan (n = 107)		CAV (n = 104)		Test du chi-carré de Pearson Valeur de p
	n++	(%)	n++	(%)	
Essoufflement	68	(27,9)	61	(6,6)	0,002
Perturbation des activités quotidiennes	67	(26,9)	63	(11,1)	0,023
Fatigue	70	(22,9)	65	(9,2)	0,032
Enrouement	40	(32,5)	38	(13,2)	0,043
Toux	69	(24,6)	61	(14,8)	0,160
Insomnie	57	(33,3)	53	(18,9)	0,085
Anorexie	56	(32,1)	57	(15,8)	0,042
Douleurs thoraciques	44	(25,0)	41	(17,1)	0,371
Hémoptysie	15	(26,7)	12	(33,3)	0,706

+ représente une amélioration soutenue au cours d'au moins 2 cycles par rapport au départ.

++ nombre de patients ayant été évalués au départ et au moins une fois par la suite.

On a également étudié le chlorhydrate de topotécan (administré à raison de 1,5 mg/m²/jour x 5 jours à partir du premier jour d'un cycle de 21 jours) dans le cadre de trois essais ouverts non comparatifs réalisés auprès de 319 patients atteints de cancer du poumon à petites cellules récidivant ou évolutif après une chimiothérapie de première intention. Dans les trois essais, les patients ont été stratifiés comme sensibles (répondeurs dont l'état s'est par la suite aggravé \geq 90 jours suivant le traitement de première intention) ou réfractaires (aucune réponse à la chimiothérapie de première intention ou qui ont répondu au traitement de première intention puis dont le cancer a progressé dans les 90 jours suivant la fin du traitement).

Dans un essai, le taux de réponse médian a été de 15,4 % pour les cas dits sensibles (n = 52) et de 2,1 % pour les cas dits réfractaires (n = 47). Le délai de réponse médian a été de 6,1 semaines pour les cas sensibles et de 5,4 semaines pour les cas réfractaires. La durée de réponse médiane a été de 23,1 semaines pour les cas sensibles et de 24,9 semaines pour les cas réfractaires. Le délai médian avant la progression a été de 13,1 semaines pour les cas sensibles et de 9,6 semaines pour les cas réfractaires. La survie globale médiane a été de 28,3 semaines pour les cas sensibles et de 21,4 semaines pour les cas réfractaires. Quant aux symptômes liés à la maladie, ils se sont dissipés ou améliorés par rapport au départ chez 20 % des patients (n = 65), sont demeurés inchangés chez 60 % ou se sont aggravés chez 20 %.

Dans un essai mené par l'OERTC (l'Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer), le taux de réponse médian a été de 31,1 % pour les cas dits sensibles (n = 45) et de 7,3 % pour les cas dits réfractaires (n = 55). Le délai de réponse médian a été de 7 semaines pour les cas sensibles et de 5,6 semaines pour les cas réfractaires. La durée de réponse médiane a été de 20,7 semaines pour les cas sensibles et de 30,7 semaines pour les cas réfractaires. Le délai médian avant la progression a été de 17,7 semaines pour les cas sensibles et de 8,3 semaines pour les cas réfractaires. Quant à la survie globale médiane, elle a été de 35,6 semaines pour les cas sensibles et de 20,9 semaines pour les cas réfractaires.

Dans une troisième étude, le taux de réponse médian a été de 11,3 % pour les cas dits sensibles (n = 71) et de 2,1 % pour les cas dits réfractaires (n = 48). Le délai de réponse médian a été de 5,6 semaines pour les cas sensibles et de 5,7 semaines pour les cas réfractaires. La durée de réponse médiane a été de 21,9 semaines pour les cas sensibles et de 22,0 semaines pour les cas réfractaires. Le délai médian avant la progression a été de 10,3 semaines pour les cas sensibles et de 6,4 semaines pour les cas réfractaires. Enfin, la survie globale médiane a été de 26,4 semaines pour les cas sensibles et de 15,9 semaines pour les cas réfractaires.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacocinétique

Métabolisme

Le topotécan subit une hydrolyse qui dépend du pH, l'équilibre favorisant la forme hydroxyacide à chaîne ouverte, au pH physiologique. Le métabolisme du topotécan chez les humains n'a pas été très étudié. Cependant, chez le rat et le chien, environ 4 % et 17 % de la dose, respectivement, a été excrétée sous forme de dérivés N-desméthyl de topotécan et d'hydroxyacide à chaîne ouverte. Des études *in vitro* sur des microsomes de foie de rat, de chien et d'humain indiquent que le taux

de métabolisation du topotécan en métabolite N-déméthylé, dans les microsomes humains, se situe entre ceux observés dans les microsomes hépatiques du rat et du chien.

Aucun autre métabolite du topotécan n'a été identifié. L'une des principales voies de clairance du topotécan est l'hydrolyse du cycle lactone pour former de l'hydroxyacide à chaîne ouverte.

Interactions médicamenteuses

Lorsque le topotécan a été administré en association avec le cisplatine (cisplatine le jour 1, topotécan jours 1 à 5), une réduction de la clairance du topotécan a été observée le jour 5 comparativement au jour 1 (19,1 L/h/m² comparativement à 21,3 L/h/m²) (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Le topotécan n'a pas inhibé, *in vitro*, les isoenzymes humaines suivantes du cytochrome P₄₅₀ : CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9, CYP 2C19, CYP 2D6, CYP 2E, CYP 3A ou CYP 4A; il n'a pas non plus inhibé les enzymes cytosoliques humaines, soit la dihydropyrimidine et la xanthine-oxydase. Après 14 jours d'administration par voie intraveineuse de doses atteignant 1,36 mg/m² de topotécan (base libre) à des rats, on n'a observé aucun effet inducteur sur les isoenzymes 1A, 2B, 3A et 4A du cytochrome P₄₅₀.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

La toxicité du topotécan chez les animaux s'est révélée prédictive de la toxicité observée jusqu'à présent chez les humains, la neutropénie (effet toxique limitant la dose le plus fréquent) étant souvent accompagnée de thrombopénie et d'anémie.

Cancérogénicité

Comme on n'étudie généralement pas le pouvoir cancérogène des médicaments antinéoplasiques, de telles études n'ont pas été réalisées pour le topotécan.

Mutagénicité

Le topotécan ne s'est pas révélé mutagène lors des tests de mutagénicité sur les bactéries *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*. Il a été génotoxique, *in vitro*, dans des cellules de mammifères (cellules de lymphomes murins et lymphocytes humains) et, *in vivo*, pour les cellules de moelle osseuse de souris. On a observé des résultats semblables avec le CPT-11, un autre inhibiteur de la topo-isomérase I.

RÉFÉRENCES

1. AMA Council Report. Guidelines for handling parenteral antineoplastics. Journal of the American Medical Association 1985; 253(11):1590-1592.
2. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic and Hazardous Drugs. American Journal of Hospital Pharmacy 1990; 47(5):1033-1049.
3. Ardizzoni A, Hansen H, Dombernowsky P, Gamucci T, Kaplan S, Postmus P et al. Topotecan, A New Active Drug in the Second-Line Treatment of Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Study in Patients with Refractory and Sensitive Disease. J Clin Oncol 1997; 15(5):2090-2096.
4. Blaney SM, Balis FM, Cole DE, Craig C, Reid JM, Ames MM et al. Pediatric Phase I Trial and Pharmacokinetic Study of Topotecan Administered As A 24-Hour Continuous Infusion. Cancer Res 1993; 53(5):1032-1036.
5. Clinical Oncological Society of Australia. Guidelines and recommendations for safe handling of antineoplastic agents. The Medical journal of Australia 1983; 1(9):426-428.
6. Creemers GJ, Bolis G, Gore M, Scarfone G, Lacave AJ, Guastalla JP et al. Topotecan, An Active Drug in the Second-Line Treatment of Epithelial Ovarian Cancer: Results of A Large European Phase II Study. J Clin Oncol 1996; 14(12):3056-3061.
7. Goodwin JE, Shin DD - Neutropenia. E-medicine.com. 2005
8. Jones RB, Frank R, Mass T. Safe handling of chemotherapeutic agents: a report from The Mount Sinai Medical Center. CA: a cancer journal for clinicians 1983; 33(5):258-263.
9. Miller AA, Hargis JB, Lilenbaum RC, Fields SZ, Rosner GL, Schilsky RL. Phase I study of topotecan and cisplatin in patients with advanced solid tumors: A cancer and leukemia group B study. J Clin Oncol 1994; 12(12):2743-2750.
10. National Study Commission on Cytotoxic Exposure-recommendations for handling cytotoxic agents.
11. O'Reilly S, Rowinsky EK, Slichenmyer W, Donehower RC, Forastiere AA, Ettinger DS et al. Phase I and Pharmacologic Study of Topotecan in Patients with Impaired Renal Function. J Clin Oncol 1996; 14(12):3062-3073.
12. OSHA. Work-Practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic antineoplastic drugs. American Journal of Hospital Pharmacy 1986; 43(5):1193-1204.
13. Recommendations for the safe handling of parenteral antineoplastic drugs. Superintendent.

14. Rowinsky EK, Kaufmann SH, Baker SD, Grochow LB, Chen T-L, Peereboom D et al. Sequences of topotecan and cisplatin: Phase I, pharmacologic, and *in vitro* studies to examine sequence dependence. *J Clin Oncol* 1996; 14(12):3074-3084.
15. Rowinsky EK, Grochow LB, Sartorius SE, Bowling MK, Kaufmann SH, Peereboom D et al. Phase I and Pharmacologic Study of High Doses of the Topoisomerase I Inhibitor Topotecan with Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Patients with Solid Tumors. *J Clin Oncol* 1996; 14(4):1224-1235.
16. Talcott JA, Siegel RD, Finberg G, Goldman L. Risk Assessment in Cancer patients with Fever and Neutropenia: A Prospective Two-Center Validation of a Predication Rule. *J Clin Oncol*. 1992; 10(2): 316-322.
17. ^{Pr} HYCAMTIN[®] par Novartis Pharmaceutical Canada Inc. Monographie de produit. Numéro de contrôle :222202. Date de révision: 15 février 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrTopotecan Injection

Solution stérile pour injection, 1 mg/mL de topotécan (sous forme de chlorhydrate)
 Concentré - Pas pour perfusion directe - Diluer avant utilisation

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l’approbation de Topotecan Injection pour la vente au Canada, et s’adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent feuillet n’est qu’un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Topotecan Injection. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Vous pourriez avoir besoin de relire ce feuillet plus tard. Alors, **ne le jetez pas** tant que vous n'aurez pas fini de prendre votre médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Topotecan Injection (chlorhydrate de topotécan) est utilisé pour le traitement :

- du cancer métastatique de l’ovaire après l’échec du traitement initial ou ultérieur.
- des cas sensibles de cancer du poumon à petites cellules après l’échec d’une chimiothérapie de première intention (c.-à-d. lorsqu’une rechute survient au moins 60 jours après la chimiothérapie de première intention).

Les effets de ce médicament :

Topotecan Injection aide à détruire les tumeurs. Il agit sur une enzyme (la topo-isomérase I) pour prévenir la croissance des cellules cancéreuses.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas de Topotecan Injection si :

- vous êtes hypersensible (allergique) au topotécan ou à tout autre ingrédient de Topotecan Injection.
- vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- vous avez une maladie du rein sévère.
- les résultats de votre dernière analyse de sang montrent que vous ne pouvez pas recevoir Topotecan Injection (aplasie médullaire sévère). Votre médecin vous préviendra.

L'ingrédient médicinal est :

L’ingrédient médicinal est le chlorhydrate de topotécan.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Les ingrédients non médicinaux sont l’acide tartrique, l’acide chlorhydrique et/ou l’hydroxyde de sodium pour ajustement de pH et de l’eau pour injection

La présentation :

Topotecan Injection (solution stérile concentrée. Pas pour perfusion directe) se présente en fioles à usage unique de 4mg/4mL (base libre), en boîtes de 5 fioles.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Topotecan Injection doit être administré sous la surveillance d’un médecin expérimenté dans la chimiothérapie anticancéreuse.

Parmi les effets secondaires graves possibles, signalons :

- **une baisse du nombre de cellules produites dans votre moelle osseuse (dépression médullaire), en particulier d’un certain type de globules blancs, appelés neutrophiles (neutropénie);**
- **une inflammation des intestins pouvant provoquer une douleur intense dans l’abdomen, accompagnée de fièvre et d’une baisse des globules blancs, et qui pourrait être mortelle (colite neutropénique);**
- **une inflammation des poumons pouvant causer une toux sévère, un essoufflement et de la fièvre, et qui pourrait être mortelle (pneumopathie interstitielle).**

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d’utiliser Topotecan Injection si :

- vous êtes hypersensible (allergique) au topotécan ou à tout autre ingrédient de Topotecan Injection.
- vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- les résultats de votre dernière analyse de sang montrent que vous ne pouvez recevoir de Topotecan Injection; votre médecin vous préviendra.
- vous avez une maladie du rein.

Emploi de ce médicament pendant la grossesse et l’allaitement :

Vous ne devez pas recevoir Topotecan Injection si vous êtes enceinte ou si vous croyez être enceinte.

Allaitement :

N’allaitiez pas si vous recevez Topotecan Injection. Ne reprenez l’allaitement que lorsque le médecin vous aura dit qu’il n’y a plus de danger.

Emploi chez les enfants :

L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'étant pas établies chez les enfants, l'administration de Topotecan Injection n'est pas recommandée chez ce groupe de patients.

Effet sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines :

Topotecan Injection peut causer de la fatigue. Ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ni de machines si vous vous sentez fatigué(e) ou faible.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Il est important que votre médecin connaisse tous les médicaments que vous prenez pour vous offrir le meilleur traitement possible. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez y compris ceux que vous avez achetés sans ordonnance.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose de Topotecan Injection que vous recevrez dépendra de votre taille corporelle (surface corporelle) ainsi que des résultats des analyses effectuées avant le traitement.

La dose recommandée de Topotecan Injection est de 1,5 mg/m² administrée par perfusion intraveineuse sur 30 minutes une fois par jour pendant cinq jours consécutifs, à partir du premier jour d'un cycle de 21 jours. Avant l'administration, Topotecan Injection doit être diluée soit avec une solution de chlorure de sodium soit avec une solution de dextrose. Il est recommandé d'administrer au moins quatre cycles de chimiothérapie avec Topotecan Injection.

On ne dispose pas de données suffisantes chez les enfants pour recommander une posologie.

Manipulation et élimination: des procédures pour la manipulation et l'élimination appropriées des médicaments anticancéreux doivent être utilisées. Plusieurs directives sur ce sujet ont été publiées

N'oubliez pas : Ce médicament est pour vous, et seul un médecin peut vous le prescrire. N'en donnez jamais à d'autres personnes. Il peut leur être nocif, même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres.

Surdose :

Si vous pensez qu'on vous a administré une trop grande quantité de Topotecan Injection, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de la région, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Une surdose accidentelle peut se traduire par une tension

artérielle basse, une fréquence cardiaque élevée et la présence de sang dans les selles.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, Topotecan Injection peut avoir des effets secondaires. Voici les effets secondaires les plus fréquents de Topotecan Injection:

- une baisse temporaire du nombre de nouvelles cellules sanguines produites par votre corps, en particulier d'un type de globules blancs dont votre corps a besoin pour prévenir et combattre les infections. Près de 1 patient sur 20 contracte une infection grave pendant le traitement qui peut être fatale. Si à un moment donné pendant le traitement, vous ne vous sentez pas bien ou si vous faites de la fièvre, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- vous pourriez faire pendant quelque temps de l'anémie, être fatigué(e) ou vous pourriez remarquer qu'il faut plus de temps pour qu'une blessure mineure arrête de saigner. La baisse du nombre de cellules dans votre sang (qui ne dure que quelques jours) commence vers le 8^e jour de chaque cycle de traitement et dure environ une semaine. En général, le nombre de cellules revient à la normale avant le cycle de traitement suivant.
- On a signalé des cas de perforation gastro-intestinale (dont certains cas ont menacé le pronostic vital et d'autres ont été mortels) chez des patients traités par le chlorhydrate de topotécan. Votre médecin vous surveillera pour la possibilité de perforation gastro-intestinale si vous ressentez des symptômes de douleurs à l'estomac sévères, des nausées, des vomissements et / ou des selles sanglantes. Si vous avez une perforation gastro-intestinale, votre médecin pourrait arrêter votre traitement de Topotecan Injection

Voici d'autres effets secondaires possibles :

- nausées (avoir mal au cœur ou avoir envie de vomir)
- vomissements
- diarrhée (selles liquides et fréquentes)
- fièvre
- perte des cheveux
- mal de ventre
- constipation
- enflure et douleur au niveau de la bouche, de la langue et des gencives
- fatigue
- faiblesse

- anorexie (perte de poids et perte d'appétit)
- malaise général
- mal de tête
- toux
- essoufflement
- jaunissement de la peau (jaunisse)
- éruption cutanée
- démangeaisons
- douleur légère et inflammation à l'endroit de la piqûre. Des réactions allergiques sévères ont été signalées dans de rares cas
- inflammation des poumons (pneumopathie interstitielle) observée dans de rares cas, qui se manifeste notamment par une difficulté respiratoire, une toux sévère et de la fièvre.

Plusieurs de ces effets secondaires peuvent survenir pendant votre traitement. Si vous pensez avoir l'un de ces effets ou d'autres effets non mentionnés dans ce feuillet entre vos cycles de traitement ou au moment de votre départ de l'hôpital ou après votre traitement, prévenez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Effet / symptôme	Consultez votre médecin immédiatement
Très fréquent	Tout signe de fièvre ou d'infection, ou tout bleu ou saignement inattendu.	X
Fréquent	Infection grave; symptômes locaux tels qu'un mal de gorge ou des troubles urinaires (par exemple, une sensation de brûlure au moment d'uriner, qui pourrait être causée par une infection urinaire)	X
Peu fréquent	Réaction allergique sévère et symptômes comme une enflure de la bouche, de la gorge, une difficulté à respirer, une éruption cutanée, de l'urticaire, une accélération de la fréquence cardiaque et l'évanouissement.	X
Rare	Saignement sévère.	X
	Douleur abdominale sévère, fièvre et diarrhée (rarement avec présence de sang), qui pourraient être des signes d'une inflammation intestinale (colite)	X
	Toux sévère, essoufflement, fièvre (pneumopathie interstitielle); votre risque est plus grand si vous avez eu une radiothérapie des poumons ou avez pris des médicaments qui endommageaient les poumons	X
Fréquence inconnue	Douleur intense à l'estomac, nausées, vomissements de sang,	X

(effets secondaires déclarés de façon spontanée)	selles noires ou sang dans les selles (symptômes possibles de perforation gastro-intestinale)	
	Ulcères de la bouche, difficulté à avaler, maux de ventre, nausées, vomissements, diarrhée, sang dans les selles (signes et symptômes possibles d'une inflammation de la paroi interne de la bouche, de l'estomac ou de l'intestin [muqueuse])	X

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Si Topotecan Injection cause un effet inattendu, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Les fioles non ouvertes de Topotecan Injection sont stables jusqu'à la date indiquée sur l'emballage lorsque conservées entre 2°C et 8 ° C dans un réfrigérateur. **Conserver la fiole dans la boîte d'origine.**

Solutions diluées

Si l'on ne s'en sert pas immédiatement, on doit garder les solutions diluées au réfrigérateur entre 2°C et 8°C à l'abri de la lumière, jusqu'à 24h, et conformément aux bonnes pratiques pharmaceutiques.

Garder hors de la portée des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffetcanada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec Sandoz Canada Inc., au :

1-800-361-3062

ou par écrit au :
110 Rue de Lauzon
Boucherville, (QC), Canada
J4B 1E6

ou par courriel à :
medinfo@sandoz.com

Sandoz Canada Inc. a rédigé ce feuillet.

Dernière révision : 29 mars 2019.