

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr TOPOTÉCAN INJECTABLE

Solution stérile concentrée pour injection

1 mg/mL de topotécan (sous forme de chlorhydrate de topotécan)

Antinéoplasique

Solution concentrée – doit être diluée avant l'emploi

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date de révision :
Le 25 septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation : 231713

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.....	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	17
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	17
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
ESSAIS CLINIQUES.....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	25
MICROBIOLOGIE.....	26
TOXICOLOGIE.....	26
RÉFÉRENCES	27
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	29

Pr TOPOTÉCAN INJECTABLE

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

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Perfusion intraveineuse	1 mg/mL de topotécan, sous forme de chlorhydrate	acide tartrique

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Adultes

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE (chlorhydrate de topotécan) est indiqué pour le traitement :

- du cancer métastatique de l'ovaire après l'échec du premier ou du deuxième traitement;
- 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 après la chimiothérapie de première intention).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du topotécan n'ayant pas été établies chez les enfants, l'administration du TOPOTÉCAN INJECTABLE chez ce groupe de patients n'est pas recommandée.

CONTRE-INDICATIONS

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE (chlorhydrate de topotécan) est contre-indiqué :

- chez les patients ayant déjà fait des réactions d'hypersensibilité (réactions anaphylactoïdes) au topotécan ou à l'un des excipients entrant dans sa composition;
- chez les femmes enceintes et celles qui allaitent;
- chez les patients présentant déjà une aplasie médullaire grave 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 grave (clairance de la créatinine $< 20 \text{ mL/min}$ ou $< 0,33 \text{ mL/s}$).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE (chlorhydrate de topotécan) doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié ayant l'expérience des agents thérapeutiques anticancéreux.

Les effets indésirables suivants sont cliniquement significatifs :

- **Aplasia médullaire, principalement la neutropénie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hématologique);**
- **Colite neutropénique pouvant être mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction gastro-intestinale);**
- **Pneumopathie interstitielle pouvant être mortelle (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction respiratoire).**

Généralités

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE 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 le TOPOTÉCAN INJECTABLE 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 aplasia médullaire, tous les patients traités par le TOPOTÉCAN INJECTABLE 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 mise 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 soupeser soigneusement l'avantage du traitement pour les patients par rapport au risque de toxicité.

Carcinogénèse et mutagenèse

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

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*).

Fonction gastro-intestinale

La neutropénie induite par le topotécan peut causer une colite neutropénique (cécite 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 chlorhydrate de topotécan. Il faut surveiller les patients présentant des symptômes graves tels des douleurs à l'estomac, des nausées, des vomissements et des selles sanglantes pour une possibilité de perforation gastro-intestinale. Il faut interrompre le traitement par TOPOTÉCAN INJECTABLE chez les patients qui subissent une perforation gastro-intestinale.

Fonction 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 du chlorhydrate de topotécan 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 chlorhydrate de topotécan. 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, Fonction gastro-intestinale).

Dans le cas d'une neutropénie grave ($< 0,5 \times 10^9/L$ 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 MODE D'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 grave (de Grades 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

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE 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 le TOPOTÉCAN INJECTABLE (voir POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

Fonction 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

Grossesse

Le topotécan injectable 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 en âge de procréer doivent être avisées d'éviter la grossesse pendant le traitement par le topotécan injectable et, le cas échéant, d'en informer immédiatement leur médecin traitant.

Allaitement

Le chlorhydrate de topotécan est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir CONTRE-INDICATIONS).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du topotécan n'ayant pas été établies chez les enfants, son emploi n'est pas indiqué dans cette population de patients.

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

	Patients n = 879	Cycles n = 4124
Manifestations indésirables hématologiques	Fréquence (%)	Fréquence (%)
Neutropénie		
< 1,5 x 10 ⁹ /L	97	81
< 0,5 x 10 ⁹ /L	78	39
Leucopénie		
< 3 x 10 ⁹ /L	97	80
< 1 x 10 ⁹ /L	32	11
Thrombopénie		
< 75 x 10 ⁹ /L	69	42
< 25 x 10 ⁹ /L	27	9
Anémie		
< 100 g/L	89	71
< 80 g/L	37	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
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 cutanées						
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 squelettiques.

** 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 Grades 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 grades 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 cutanées

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

Systèmes 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 $< 80 \text{ g/L}$)	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
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 cutanées				
Éruptions**	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 squelettiques.

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

+ 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

Effet indésirable	Chlorhydrate de topotécan		Association CAV	
	Patients n = 107 %	Cycles n = 446 %	Patients 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
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 cutanées				
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 squelettiques.

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

+ 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 diphénhydramine 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*, pancytopénie
Gastro-intestinaux :	douleur abdominale**, perforation gastro-intestinale, inflammation de la muqueuse
Hématologiques :	saignement grave (en association avec la thrombopénie)
Immunitaires :	réaction anaphylactique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	pneumopathie interstitielle
Peau et annexes cutanées :	rare : dermite grave, prurit grave

* 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 de 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 du 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 le 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 ajustement posologique

Dose initiale

La dose recommandée de TOPOTÉCAN INJECTABLE est de $1,5 \text{ mg/m}^2$ administrée par perfusion intraveineuse sur 30 minutes une fois par jour pendant 5 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 le TOPOTÉCAN INJECTABLE 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 4 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 grave (nombre absolu de neutrophiles inférieur à $0,5 \times 10^9/L$) depuis 7 jours ou plus ou une neutropénie grave 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 le TOPOTÉCAN INJECTABLE.

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

Atteinte rénale : Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie 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 (clairance de la créatinine de 20 à 39 mL/min) sont fondées sur des études réunissant des patients présentant un cancer avancé. Le traitement par le TOPOTÉCAN INJECTABLE n'est pas recommandé chez les patients accusant une atteinte rénale grave ($Cl_{cr} < 20 \text{ mL/min}$ ou 0,33 mL/s) (voir CONTRE-INDICATIONS).

Neutropénie

Dans le cas d'une neutropénie grave ($< 0,5 \times 10^9/L$ 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).

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 chez les personnes âgées si ce n'est les ajustements liés à la fonction rénale.

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 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 pour déceler la présence 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

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

Préparation pour l'administration intraveineuse

Avant l'administration, le volume nécessaire de solution de TOPOTÉCAN INJECTABLE à 1 mg/mL est dilué 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 teneur de 20 à $500 \text{ } \mu\text{g/mL}$.

Comme le TOPOTÉCAN INJECTABLE ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé d'utiliser le produit dès sa dilution (dans un délai de 2 heures). Si l'on ne s'en sert pas immédiatement, on doit garder le produit dilué au réfrigérateur ($2 \text{ } ^\circ\text{C}$ à $8 \text{ } ^\circ\text{C}$), pendant 24 heures au maximum.

Avant d'administrer une solution intraveineuse ou une préparation 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 connaître les mesures à prendre en cas d'un surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

Il n'existe aucun antidote connu au surdosage de chlorhydrate de topotécan. Further management should be as clinically indicated.

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 74,85 mg/m² (IC_{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 monocaténaux 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 (ASC) 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 1030 mL/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 et états pathologiques particuliers

Enfants : 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.

Personnes âgées : 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 pharmacocinétiques 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. Le TOPOTÉCAN INJECTABLE n'est pas recommandé lorsque la clairance de la créatinine est < 20 mL/min (0,33 mL/min).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Gardées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière et dans leur conditionnement d'origine, les fioles scellées (non ouvertes) de TOPOTÉCAN INJECTABLE restent stables jusqu'à la date indiquée sur l'emballage.

Solutions diluées

Comme le TOPOTÉCAN INJECTABLE ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après sa dilution (dans un délai de 2 heures). Si l'on ne s'en sert pas immédiatement, on doit garder le produit dilué au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) et à l'abri de la lumière pendant 24 heures au maximum.

Avant d'administrer une solution intraveineuse ou une préparation 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. Une solution brouillée, qui contient des particules ou un précipité, décolorée ou qui fuit ne doit pas être utilisée. Jeter toute solution inutilisée.

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.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE (chlorhydrate de topotécan) se présente sous forme de solution stérile jaune clair. Une fiole en verre est destinée à l'administration d'une dose unique d'une solution à 1 mg/mL, dépourvue d'agent de conservation.

Chaque mL contient : 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate de topotécan), 5 mg d'acide tartrique et de l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium ont pu être ajoutés pour ajuster le pH (entre 2,0 à 2,6).

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE à 1 mg/mL est offert en deux présentations :

- fioles à dose unique sans agent de conservation de 1 mL (1 mg) en boîtes de 5 fioles
- fioles à dose unique sans agent de conservation de 4 mL (4 mg) en boîtes de 5 fioles

Le bouchon utilisé sur les fioles de TOPOTÉCAN INJECTABLE est dépourvu de latex.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

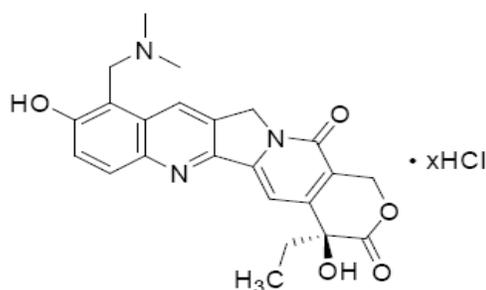
Substance médicamenteuse

Dénomination courante : Chlorhydrate de topotécan

Dénomination systématique : Chlorhydrate de (S)-10-[(diméthylamino)méthyl]-4-éthyl-4,9-dihydroxy-1*H*-pyrano[3'4':6,7]indolizino[1,2-*b*]quinoléine-3,14-(4*H*,12*H*)-dione

Formule et masse moléculaires : $C_{23}H_{23}N_3O_5 \cdot x HCl$ ($x = 1,0 - 1,5$) ; 457,91 g/mol

Formule développée :



Note: $x=1.0-1.5$

Propriétés physico-chimiques :

Description : Le chlorhydrate de topotécan se présente sous forme de poudre jaune à orange. C'est un composé soluble dans l'eau, dont le point de fusion s'étend de 212,7 °C à 216,2 °C

ESSAIS CLINIQUES

Cancer ovarien

Démographie et méthodologie des études

Le chlorhydrate de topotécan a fait l'objet de quatre essais cliniques menés chez 453 patientes souffrant d'un carcinome ovarien métastatique.

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

Dans une étude à répartition aléatoire de phase III, le chlorhydrate de topotécan a été comparé avec le paclitaxel chez des patientes atteintes d'un cancer ovarien récurrent n'ayant pas répondu à un traitement initial comprenant un dérivé du platine. Dans cette étude, 112 patientes ont reçu du chlorhydrate de topotécan (1,5 mg/m²/jour pendant les cinq premiers jours consécutifs d'un cycle de 21) et 114 ont été traitées par le paclitaxel (175 mg/m² pendant 3 heures, le premier jour d'un cycle de 21).

Le tableau 5 présente les taux de réponse, la durée de la réponse (à partir du début de la réponse confirmée), le temps écoulé avant la progression, le temps écoulé avant la réponse et la survie, observés dans cette étude comparative.

Résultats d'étude

Le taux de réponse a été plus élevé chez les patientes ayant reçu le chlorhydrate de topotécan que chez celles ayant reçu le paclitaxel (21 % c. 14 %, p = 0,196), la durée de la réponse, plus longue (médiane de 26 semaines contre 22; RRI : 0,778, p = 0,476), le temps écoulé avant la progression, plus long également (médiane de 19 semaines contre 15; RRI : 0,764, p = 0,0718) et la survie médiane estimée, elle aussi plus longue (63 semaines contre 53; RRI : 0,986, p = 0,9315).

La réponse a cependant été plus longue à survenir avec le chlorhydrate de topotécan qu'avec le paclitaxel, la médiane ayant été de 8 semaines comparativement à 6 respectivement (RRI : 0,615, p = 0,1465). Par conséquent, si le traitement est interrompu trop tôt, l'efficacité du chlorhydrate de topotécan risque d'être sous-estimée (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	2,6
Taux de réponse partielle (%)	16,1	11,4
Taux de réponse globale (%)	20,5	14,0
IC ₉₅ %	(13,1 – 28,0)	(7,7 – 20,4)
(Valeur de p)	(0,196)	
Durée de la réponse (semaines) Médiane	26*	22*

IC ₉₅ %	(22,1 – 32,9)	(16,0 – 34,6)
Rapport des risques instantanés (Valeur de p)	0,778 (0,476)	
Temps écoulé avant la progression (semaines)		
Médiane	19	15
IC ₉₅ %	(12,1 – 23,6)	(11,9 – 18,3)
Rapport des risques instantanés (Valeur de p)	0,764 (0,0718)	
Temps écoulé avant l'obtention de la réponse (semaines)		
Médiane	8,0*	6,0*
Intervalle	3,1 – 19,0	2,4 – 12,3
Rapport des risques instantanés (Valeur de p)	0,615 (0,1465)	
Survie (semaines)		
Médiane	63	53
Intervalle	0,7 – 122,1	0,6 – 129,9
Rapport des risques instantanés (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. Sur les 61 femmes ayant reçu du chlorhydrate de topotécan après l'échec du traitement par le paclitaxel, 8 (13,1 %) ont présenté une réponse. Sur les 49 femmes ayant reçu du paclitaxel après l'échec du chlorhydrate de topotécan, 5 (10,2 %) ont obtenu une réponse.

Le chlorhydrate de topotécan s'est avéré actif chez les patientes devenues résistantes aux dérivés du platine, résistance définie par la progression de la tumeur pendant le traitement ou par une récurrence moins de 6 mois après la fin du traitement par le dérivé en question. Une réponse complète et sept réponses partielles ont été obtenues chez 60 patientes, ce qui représente un taux de réponse de 13 %. Dans la même étude, aucune réponse complète n'a été observée chez les femmes ayant reçu le paclitaxel, et seulement quatre réponses partielles ont été obtenues, donnant ainsi un taux de réponse de 7 %.

Le chlorhydrate de topotécan est demeuré actif chez les patientes qui n'avaient pas répondu au paclitaxel ou qui ont fini par ne plus y répondre, comme en témoignent les cas de réponse observés dans cet essai ainsi que dans celui sur les cas d'échec du traitement par les dérivés du platine et le paclitaxel (voir ci-dessous).

Le profil d'innocuité du paclitaxel observé dans cette étude cadrerait avec celui indiqué dans la monographie de produit; celui du chlorhydrate de topotécan cadrerait quant à lui avec celui observé chez les 453 patientes des quatre essais cliniques sur le cancer de l'ovaire (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Les trois autres études étaient ouvertes et non comparatives. La première a été menée chez 111 patientes souffrant d'un cancer ovarien récurrent n'ayant pas répondu à un traitement antérieur par un dérivé du platine. Le taux de réponse a été de 14 % (IC₉₅ % : 7,9 % – 20,9 %). La durée de réponse médiane a été de 16 semaines (intervalle : 4,6 à 41,9 semaines), et le temps

écoulé avant la progression, de 11 semaines (intervalle : 0,7 à 72,1 semaines). La survie médiane a été de 52 semaines (intervalle : 1,4 à 72,3 semaines).

La deuxième étude ouverte a été menée chez 139 patientes dont le cancer ovarien récurrent n'a pas répondu à un traitement (62 cas) ou à deux traitements (77 cas) antérieurs contenant un dérivé du platine ainsi que du paclitaxel. Dans cette étude, les taux de réponse chez les patientes évaluables ont été de 12,9 % et de 16,9 % respectivement. La durée de réponse médiane a été de 18,1 semaines. Le laps de temps médian écoulé avant la progression a été de 12 semaines (intervalle : 0,6 à 52,7 semaines). La survie médiane a été de 51,3 semaines chez les patientes n'ayant pas répondu au traitement de première intention.

La troisième étude ouverte a été menée chez 30 patientes atteintes d'un cancer ovarien récurrent n'ayant pas répondu à un ou à deux traitements antérieurs contenant un dérivé du platine. Le taux de réponse a été de 13 % (IC_{95 %} : 3,8 % – 30,7 %), et la durée de réponse médiane, de 28 semaines (intervalle : 16 à 59 semaines).

Cancer du poumon à petites cellules

Démographie et méthodologie des études

Le chlorhydrate de topotécan a fait l'objet de 1 étude comparative de phase III avec répartition aléatoire et de 3 études de phase II sans répartition aléatoire, menées chez 426 patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules récurrent ou progressif.

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) et 104 patients par le protocole 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). Tous les patients ont été considérés comme étant sensibles à la chimiothérapie de première intention (répondeurs dont le cancer a ensuite progressé \geq 60 jours après la fin du traitement de première intention). Au total, 77 % des patients sous chlorhydrate de topotécan et 79 % des patients suivant le protocole CAV ont reçu une association platine/étoposide avec ou sans autres agents comme chimiothérapie de première intention.

Taux de réponse, durée de la réponse, temps écoulé avant la progression et durée de la survie sont présentés dans le tableau 6

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

Paramètre	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 de réponse global	24,3 %	18,3 %
IC _{95 %} *	16,17 % – 32,43 %	10,84 – 25,7 %
(Valeur de p)	(0,285)	
Durée de la réponse (semaines)	n = 26	n = 19
Médiane	14,4	15,3
IC _{95 %}	13,1 – 18,0	13,1 – 23,1
RRI (Chlorhydrate de topotécan:CAV) (Valeur de p)	1,42 (0,30)	
Laps de temps écoulé avant la progression (semaines)		
Médiane	13,3	12,3
IC _{95 %}	11,4 – 16,4	11,0 – 14,1
RRI (Chlorhydrate de topotécan:CAV) (Valeur de p)	0,92 (0,55)	
Survie (semaines)		
Médiane	25,0	24,7
IC _{95 %}	20,6 – 29,6	21,7 – 30,3
RRI (Chlorhydrate de topotécan:CAV) (Valeur de p)	1,04 (0,80)	

La durée de la réponse correspond à l'intervalle entre la première réponse et le temps écoulé avant la progression.

* IC_{95 %} pour la différence de taux de réponse (6,0 %) : -6,0 % à 18 %.

Le temps écoulé avant l'obtention de la réponse a été similaire dans les deux groupes de traitement : médiane de 6 semaines (2,4 à 15,7) dans le cas du chlorhydrate de topotécan et médiane de 6 semaines (5,1 à 18,1) également dans le cas du protocole CAV.

L'effet palliatif sur les symptômes liés à la maladie a été plus important chez les patients ayant reçu le chlorhydrate de topotécan que chez les patients ayant suivi le protocole CAV. Ces améliorations cliniquement importantes sont survenues à un taux plus élevé pour 8 des 9 symptômes chez les patients sous chlorhydrate de topotécan. L'amélioration a été statistiquement significative dans 5 symptômes sur 9. Ces données sont présentées dans le tableau 7.

Les patients traités par le chlorhydrate de topotécan ont en outre joui d'une période plus longue avant qu'une aggravation ne soit observée pour 7 symptômes liés à la maladie (essoufflement, anorexie, perturbation des activités quotidiennes, toux, insomnie, enrouement et fatigue) sur 9. Le temps écoulé avant qu'une aggravation des douleurs thoraciques et une hémoptysie se manifestent a été similaire dans les deux groupes de traitement. Une différence statistiquement significative a été observée relativement au temps écoulé avant l'aggravation de l'essoufflement (p = 0,046) et de l'anorexie (p = 0,003), l'état du groupe sous chlorhydrate de topotécan s'étant aggravé plus lentement.

Tableau 7 — Pourcentage de patients présentant une amélioration des symptômes liés au cancer du poumon à petites cellules⁺ — Chlorhydrate de topotécan contre protocole CAV

Symptôme	Chlorhydrate de topotécan (n = 107)		CAV (n = 104)		χ^2 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
Douleur thoracique	44	(25,0)	41	(17,1)	0,371
Hémoptysie	15	(26,7)	12	(33,3)	0,706

+ Définie par 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.

Le chlorhydrate de topotécan (administré à raison de 1,5 mg/m²/jour x 5 jours à partir du premier d'un cycle de 21 jours) a également fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de trois essais ouverts non comparatifs menés chez 319 patients atteints d'un cancer du poumon à petites cellules récurrent ou progressif après une chimiothérapie de première intention. Dans les trois études, les patients ont été stratifiés comme étant sensibles (répondeurs dont l'état s'est par la suite aggravé \geq 90 jours après le traitement de première intention) ou réfractaires (absence de réponse à la chimiothérapie de première intention ou réponse au traitement de première intention suivie d'une progression dans les 90 jours suivant la fin du traitement).

Dans une étude, le taux de réponse médian a été de 15,4 % pour les cas considérés comme sensibles (n = 52) et de 2,1 % pour les cas considérés comme réfractaires (n = 47). La réponse a été observée au bout d'une période médiane de 6,1 semaines chez les cas sensibles et de 5,4 semaines dans les cas réfractaires. La réponse s'est maintenue pendant une période médiane de 23,1 semaines chez les cas sensibles et de 24,9 semaines chez les cas réfractaires. Dans les cas sensibles, il s'est écoulé une période médiane de 13,1 semaines avant que la maladie ne se mette à progresser, celle-ci atteignant 9,6 semaines dans les cas réfractaires. Le temps de survie médian s'est élevé à 28,3 semaines chez les cas sensibles et à 21,4 semaines chez les cas réfractaires. Quant aux symptômes liés à la maladie, ils se sont résolus ou améliorés par rapport au départ chez 20 % des patients (n = 65), n'ont pas varié chez 60 % ou se sont aggravés chez les derniers 20 %.

Dans une étude menée par l'OERTC (Organisation européenne de recherche sur le traitement du cancer), le taux de réponse médian a été de 31,1 % pour les cas considérés comme sensibles (n = 45) et de 7,3 % pour les cas considérés comme réfractaires (n = 55). La réponse a été observée au bout d'une période médiane de 7 semaines chez les cas sensibles et de 5,6 semaines dans les cas réfractaires. La réponse s'est maintenue pendant une période médiane de 20,7 semaines chez les cas sensibles et de 30,7 semaines dans les cas réfractaires. Dans les cas sensibles, il s'est écoulé une période médiane de 17,7 semaines avant que la maladie ne se mette à progresser, celle-ci atteignant 8,3 semaines dans les cas réfractaires. Quant à la survie médiane, elle s'est chiffrée à 35,6 semaines pour les cas sensibles et à 20,9 semaines pour les cas

réfractaires.

Dans une troisième étude, le taux de réponse médian a été de 11,3 % dans les cas considérés comme sensibles (n = 71) et de 2,1 % dans les cas considérés comme réfractaires (n = 48). La réponse a été observée au bout d'une période médiane de 5,6 semaines chez les cas sensibles et de 5,7 semaines chez les cas réfractaires. La réponse s'est maintenue pendant une période médiane de 21,9 semaines dans les cas sensibles et de 22,0 semaines dans les cas réfractaires. Dans les cas sensibles, il s'est écoulé une période médiane de 10,3 semaines avant que la maladie ne se mette à progresser, celle-ci atteignant 6,4 semaines dans les cas réfractaires. Finalement, la survie 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 pH-dépendante, l'équilibre favorisant l'ouverture de la fonction lactone au pH physiologique. Le métabolisme du topotécan n'a pas été étudié à fond chez l'être humain. Par contre, chez le rat et le chien, respectivement 4 % et 17 % de la dose environ sont excrétées sous forme de dérivés *N*-déméthylés du topotécan et de lactone hydrolysée (forme hydroxyacide ouverte). Des études effectuées *in vitro* avec des microsomes de foie de rat, de chien et d'être humain indiquent que, dans les microsomes humains, le taux de métabolisme du topotécan en métabolite *N*-déméthylé se situe entre le taux observé dans les microsomes hépatiques du rat et celui observé dans les microsomes hépatiques 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, qui s'ouvre pour former l'acide correspondant, hydroxylé en l'occurrence.

Interactions médicamenteuses

L'administration de cisplatine en concomitance avec le topotécan (cisplatine le jour 1, topotécan les jours 1 à 5) entraîne une réduction de la clairance du topotécan, laquelle est alors plus faible le jour 5 que le 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 suivantes du cytochrome P₄₅₀ humain : CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A et CYP4A; il n'a pas inhibé non plus les enzymes cytosoliques humaines que sont la dihydropyrimidine déshydrogénase et la xanthine-oxydase. D'autre part, aucune induction des isoenzymes 1A, 2B, 3A et 4A du cytochrome P₄₅₀ n'a été observée chez le rat après 14 jours d'administration de doses intraveineuses de topotécan libre atteignant 1,36 mg/m².

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

À ce jour, la toxicité du topotécan chez les animaux s'est révélée prédictive de la toxicité observée chez les patients, la neutropénie (effet toxique le plus fréquent limitant la dose) étant souvent accompagnée de thrombocytopénie et d'anémie.

Pouvoir carcinogène

Comme on n'étudie généralement pas le pouvoir carcinogène des agents antinéoplasiques, aucune étude de la sorte n'a été réalisée avec le topotécan.

Pouvoir mutagène

Le topotécan ne s'est pas révélé mutagène lors de tests de mutagénicité bactérienne sur *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*. Il s'est cependant avéré génotoxique *in vitro* dans des cellules de mammifère (cellules de lymphomes de souris et lymphocytes humains) et, *in vivo*, dans des cellules de moelle osseuse de souris. De semblables résultats ont été observés 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. Monographie de Hycamtin[®] par Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Date de révision : 15 février 2019. Numéro de contrôle 222202.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr TOPOTÉCAN INJECTABLE

Solution stérile concentrée
Doit être diluée avant l'emploi

1 mg/mL

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de TOPOTÉCAN INJECTABLE (chlorhydrate de topotécan) et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de TOPOTÉCAN INJECTABLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Conservez ce dépliant tant que vous n'aurez pas fini votre traitement, au cas où vous auriez besoin de le relire.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE (chlorhydrate de topotécan) est utilisé pour le traitement :

- du cancer métastatique de l'ovaire après l'échec du premier ou du deuxième traitement;
- 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 :

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE 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 TOPOTÉCAN INJECTABLE si :

- vous êtes hypersensible (allergique) au topotécan

ou à tout autre ingrédient de TOPOTÉCAN INJECTABLE.

- vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- vous avez une maladie du rein grave.
- les résultats de votre dernière analyse de sang montrent que vous ne pouvez pas recevoir TOPOTÉCAN INJECTABLE (aplasie médullaire grave). Votre médecin vous préviendra.

L'ingrédient médicamenteux est :

L'ingrédient médicamenteux est le chlorhydrate de topotécan.

Les ingrédients non médicamenteux importants sont :

L'acide tartrique et l'eau pour injection. De l'acide chlorhydrique et de l'hydroxyde de sodium ont pu être ajoutés pour ajuster le pH.

Les formes pharmaceutiques sont :

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE (chlorhydrate de topotécan) pour injection est offert sous forme de solution stérile concentrée en fioles à doses unitaires.

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE à 1 mg/mL est offert en deux présentations :

- fioles à dose unique sans agent de conservation de 1 mL (1 mg);
- fioles à dose unique sans agent de conservation de 4 mL (4 mg).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE 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 la 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 grave, un essoufflement et de la fièvre, et qui pourrait être mortelle (pneumopathie interstitielle).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser TOPOTÉCAN INJECTABLE si :

- vous êtes hypersensible (allergique) au topotécan ou à tout autre ingrédient du TOPOTÉCAN INJECTABLE.
- vous êtes enceinte ou si vous allaitez.
- les résultats de votre dernière analyse de sang montrent que vous ne pouvez recevoir du TOPOTÉCAN INJECTABLE; 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 du TOPOTÉCAN INJECTABLE si vous êtes enceinte ou si vous croyez l'être.

Allaitement

N'allaitez pas si vous recevez du TOPOTÉCAN INJECTABLE. 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 TOPOTÉCAN INJECTABLE n'est pas recommandée chez ce groupe de patients.

Conduite automobile et utilisation de machines

Le TOPOTÉCAN INJECTABLE peut causer de la fatigue. Par conséquent, abstenez-vous de prendre le volant ou d'utiliser des machines si vous ressentez de la fatigue ou de la faiblesse.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Pour que vous puissiez bénéficier le plus possible de ce traitement, il est important que votre médecin connaisse tous les médicaments que vous prenez actuellement. Informez-le donc de tous les médicaments que vous prenez, y compris ceux que vous vous êtes procurés sans ordonnance.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La dose de TOPOTÉCAN INJECTABLE que vous recevrez dépendra de votre constitution (surface corporelle) ainsi que des résultats des analyses effectuées avant le traitement.

La dose recommandée de TOPOTÉCAN INJECTABLE est de 1,5 mg/m² administrée par perfusion intraveineuse sur 30 minutes une fois par jour pendant 5 jours consécutifs, à partir du premier jour d'un cycle de 21 jours. Avant l'administration, la solution TOPOTÉCAN INJECTABLE doit être diluée davantage, 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 le TOPOTÉCAN INJECTABLE.

On ne dispose pas de données suffisantes sur l'emploi de ce médicament chez les enfants pour recommander une posologie.

Point à retenir : Le médecin a prescrit ce médicament à vous seulement. N'en donnez donc jamais à d'autres personnes, car il peut leur être nocif même si leurs symptômes sont semblables aux vôtres.

Surdosage :

Si vous pensez qu'on vous a administré une trop grande quantité de TOPOTÉCAN INJECTABLE, 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.

Un surdosage accidentel peut entraîner 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, le TOPOTÉCAN INJECTABLE peut causer des effets secondaires. Voici les effets secondaires les plus fréquents associés à l'emploi du chlorhydrate de topotécan :

- 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 température, communiquez immédiatement avec votre médecin.
- vous pourriez faire pendant quelque temps de l'anémie, éprouver de la fatigue 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.
- Votre médecin surveillera la possibilité de perforation gastro-intestinale si vous ressentez des symptômes graves tels des douleurs à l'estomac, des nausées, des vomissements et/ou des selles sanglantes. Si vous avez une perforation gastro-

intestinale, votre médecin pourrait interrompre votre traitement par TOPOTÉCAN INJECTABLE.

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 graves 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 grave 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	Symptôme / effet	Consultez votre médecin
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 grave 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 grave	X
	Douleur abdominale grave, fièvre et diarrhée (rarement avec présence de sang), qui pourraient être des signes d'une inflammation intestinale (colite)	X
	Toux grave, 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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Fréquence	Symptôme / effet	Consultez votre médecin
Fréquence inconnue (effets secondaires déclarés de façon spontanée)	Douleur intense à l'estomac, nausées, vomissements de sang, selles noires ou sang dans les selles (symptômes possibles de perforation gastro-intestinale)	X
	Ulcères dans 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])	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti après avoir reçu du TOPOTÉCAN INJECTABLE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardées au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, à l'abri de la lumière et dans leur conditionnement d'origine, les fioles scellées (non ouvertes) de TOPOTÉCAN INJECTABLE restent stables jusqu'à la date indiquée sur l'emballage.

Solutions diluées

Comme le TOPOTÉCAN INJECTABLE ne contient pas d'agent de conservation, il est recommandé d'utiliser le produit immédiatement après sa dilution (dans un délai de 2 heures). Si l'on ne s'en sert pas immédiatement, on doit garder le produit dilué au réfrigérateur (2 °C à 8 °C) et à l'abri de la lumière pendant 24 heures au maximum.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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 se procurer le présent document et la monographie complète du produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec Teva Canada Limitée de l'une des manières suivantes :

Téléphone : 1-800-268-4127, poste 3

Courriel : druginfo@tevacanada.com; ou

Télécopieur : 1-416-335-4472

Le présent dépliant a été rédigé par :

Teva Canada Limitée

30 Novopharm Court

Toronto (Ontario)

Canada M1B 2K9

Dernière révision : 25 septembre 2019