

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

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

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Potactasol 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

Après reconstitution, 1 ml de solution à diluer contient 1 mg de topotécan.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 0,52 mg (0,0225 mmol) de sodium.

Potactasol 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

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

Après reconstitution, 1 ml de solution à diluer contient 1 mg de topotécan.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon contient 2,07 mg (0,09 mmol) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre jaune.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Topotécan en monothérapie est indiqué dans le traitement :

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

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

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

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

## Posologie

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

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

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

#### *Posologie initiale*

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

#### *Posologie ultérieure*

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

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

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

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

### Carcinome du col de l'utérus

#### *Posologie initiale*

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

#### *Posologie ultérieure*

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

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

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patientes ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles  $< 0,5 \times 10^9/l$ ) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection ou dont le traitement a été retardé en raison d'une neutropénie, la dose doit

être diminuée de 20 %, soit 0,60 mg/m<sup>2</sup>/jour pour les cures suivantes (voire une réduction ultérieure à 0,45 mg/m<sup>2</sup>/jour si nécessaire).

Les doses doivent être réduites de la même manière si le nombre de plaquettes est inférieur à 25 x 10<sup>9</sup>/l.

### Populations particulières

#### *Patients insuffisants rénaux*

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

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

Les données disponibles indiquent que la dose doit être réduite chez les patients ayant une insuffisance rénale modérée. La dose recommandée de topotécan en monothérapie pour les patients ayant un carcinome de l'ovaire ou un carcinome pulmonaire à petites cellules dont la clairance de la créatinine est comprise entre 20 et 39 ml/min, est de 0,75 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant cinq jours consécutifs.

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

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

#### *Patients insuffisants hépatiques*

Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubine sérique comprise entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu du topotécan par voie intraveineuse à une dose de 1,5 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant cinq jours toutes les trois semaines. Une diminution de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, les données sont insuffisantes pour recommander une posologie pour ce groupe de patients (voir rubrique 4.4).

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

#### *Population pédiatrique*

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

### Mode d'administration

Potactasol est utilisé pour perfusion intraveineuse après reconstitution et dilution. Il doit être reconstitué puis dilué avant administration (voir rubrique 6.6).

#### *Précautions à prendre avant la manipulation ou l'administration du médicament*

La reconstitution et la dilution du médicament doivent être effectuées par un personnel qualifié. La préparation doit être effectuée dans une zone désignée dans des conditions aseptiques.

Le personnel doit porter des vêtements protecteurs ainsi qu'un masque, des lunettes protectrices et des gants. Des précautions doivent être prises pour éviter au médicament de venir en contact avec les yeux. En cas de contact accidentel avec les yeux, rincer abondamment avec de l'eau. Puis demander un avis médical à un médecin. En cas de contact accidentel avec la peau, rincer abondamment avec de l'eau la zone affectée. Toujours se laver les mains après avoir enlevé les gants. Voir la section 6.6.

Les femmes enceintes ne doivent pas manipuler la préparation du médicament.

### 4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1
- Allaitement (voir rubrique 4.6)
- Myélosuppression sévère avant le début de la première cure avec un nombre de polynucléaires neutrophiles  $< 1,5 \times 10^9/l$  et/ou de plaquettes  $< 100 \times 10^9/l$

### 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La toxicité hématologique est liée à la dose, et la numération formule sanguine incluant les plaquettes doit être évaluée régulièrement (voir rubrique 4.2).

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

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

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

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

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

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

Un faible nombre de patients insuffisants hépatiques (bilirubinémie entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu une dose de topotécan par voie intraveineuse de 1,5 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients (voir rubrique 4.2).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

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

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

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

Lorsque le topotécan (0,75 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours consécutifs) et cisplatine (60 mg/m<sup>2</sup>/jour à J1) ont été administrés à 13 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, une légère augmentation de l'AUC (12 %, n = 9) et de la Cmax (23 %, n = 11) a été observée à J5. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement pertinente.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

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

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

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

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

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

##### Grossesse

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

##### Allaitement

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

##### Fertilité

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

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

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

#### 4.8 Effets indésirables

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

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

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

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

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

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

##### Infektions et infestations

Très fréquent : infection.

Fréquent : sepsis<sup>1</sup>

##### Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : neutropénie fébrile  
neutropénie (voir Affections gastro-intestinales ci-dessous)  
thrombocytopénie  
anémie

Fréquent : leucopénie

Fréquent : pancytopénie

Fréquence saignements sévères (associés à la thrombocytopénie)

indéterminée :

##### Affections du système immunitaire

Fréquent : réaction d'hypersensibilité, dont rash.

Rare : réaction anaphylactique  
angioœdème  
urticaire

##### Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquent : anorexie (qui peut être sévère).

##### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : pathologie pulmonaire interstitielle (dont certains cas d'évolution fatale)

##### Affections gastro-intestinales

*Très fréquent :* nausées, vomissements et diarrhées (tous ces effets indésirables peuvent être sévères),  
constipation  
douleurs abdominales<sup>1</sup>  
mucites  
*Fréquence indéterminée :* perforation gastro-intestinale

#### Affections hépatobiliaires

*Fréquent :* hyperbilirubinémie

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

*Très fréquent :* alopecie

*Fréquent :* Prurit

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

*Très fréquent :* fièvre

asthénie

fatigue

*Fréquent :* malaise

*Très rare :* extravasation<sup>3</sup>

*Fréquence indéterminée :* inflammation des muqueuses

<sup>1</sup> Des cas de décès dus à un sepsis ont été rapportés chez les patients traités par topotécan (voir rubrique 4.4).

<sup>2</sup> Des colites neutropéniques, d'évolution parfois fatale, ont été rapportées comme complication d'une neutropénie induite par le topotécan (voir rubrique 4.4).

<sup>3</sup> Ces réactions ont été modérées et un traitement spécifique n'a, en général, pas été nécessaire.

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

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

#### Hématologiques

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

*Thrombocytopénie :* sévère (nombre de plaquettes  $< 25 \times 10^9/l$ ) chez 25 % des patients (8 % des cures) ; modérée (nombre de plaquettes entre  $25,0 \times 10^9/l$  et  $50,0 \times 10^9/l$ ) chez 25 % des patients (15 % des cures). Le temps médian avant apparition d'une thrombocytopénie sévère a été de 15 jours et la durée médiane de cinq jours. Une transfusion de plaquettes a été nécessaire dans 4 % des cures. Des cas de séquelles significatives liées à la thrombocytopénie incluant des décès dus à des saignements de la tumeur ont été peu fréquemment rapportés.

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

### Non hématologiques

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

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

Une fatigue a été observée chez environ 25 % des patients et une asthénie chez 16 % des patients recevant du topotécan. La fatigue et l'asthénie ont été sévères (Grade 3 ou 4) dans 3 % des cas.

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

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

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

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

## **4.9 Surdosage**

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

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

### Mécanisme d'action

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

## Efficacité et sécurité cliniques

### Cancer de l'ovaire en rechute

Dans une étude comparant topotécan au paclitaxel chez des patientes ayant un cancer de l'ovaire et pré-traitées par une chimiothérapie à base de platine (n = 112 et 114 respectivement), les taux de réponse (IC 95 %) ont été de 20,5 % (13 %, 28 %) contre 14 % (8 %, 20 %) et le temps de progression médian de 19 semaines avec topotécan contre 15 semaines avec paclitaxel (test du log-rank 0.7 [0,6 - 1,0]). La survie globale médiane a été de 62 semaines pour topotécan contre 53 semaines pour paclitaxel (test du log-rank 0.9 [0,6 - 1,3]).

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

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

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

### Cancer du poumon à petites cellules en rechute

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

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

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

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

	Étude 065		Étude 396	
	Topotécan oral	Topotécan IV	Topotécan oral	Topotécan IV
	(N = 52)	(N = 54)	(N = 153)	(N = 151)
<b>Médiane de survie (semaines)</b>	32,3	25,1	33,0	35,0

(IC 95 %)	(26,3 - 40,9)	(21,1 - 33,0)	(29,1 - 42,4)	(31,0 - 37,1)
Rapport des risques (IC 95 %)	0,88 (0,59 - 1,31)		0,88 (0,7 - 1,11)	
Taux de réponse (%) (IC 95 %)	23,1 (11,6 - 34,5)	14,8 (5,3 - 24,3)	18,3 (12,2 - 24,4)	21,9 (15,3 - 28,5)
Différence entre les taux de réponse (IC 95 %)	8,3 (-6,6 - 23,1)		-3,6 (-12,6 - 5,5)	
Temps moyen de progression (semaines) (IC 95 %)	14,9 (8,3 - 21,3)	13,1 (11,6 - 18,3)	11,9 (9,7 - 14,1)	14,6 (13,3 - 18,9)
Rapport des risques (IC 95 %)	0,90 (0,60 - 1,35)		1,21 (0,96 - 1,53)	

N = nombre total de patients traités.

IC = intervalle de confiance.

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

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

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

#### Carcinome du col de l'utérus

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

**Tableau 2. Résultats de l'étude GOG-0179**

<b>Population en intention de traiter (ITT)</b>		
	<b>Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> au jour 1, tous les 21 jours</b>	<b>Cisplatine 50 mg/m<sup>2</sup> au jour 1 + Topotécan 0,75 mg/m<sup>2</sup> aux jours 1-3, tous les 21 jours</b>
<b>Survie (mois)</b>	<b>(n = 146)</b>	<b>(n = 147)</b>
Médiane (IC 95 %)	6,5 (5,8 - 8,8)	9,4 (7,9 - 11,9)
Rapport des risques (IC 95 %)	0,76 (0,59 - 0,98)	
Valeur p du test logarithmique par rangs	0,033	
<b>Patients sans chimioradiothérapie préalable par cisplatine</b>		
	<b>Cisplatine</b>	<b>Topotécan/Cisplatine</b>
<b>Survie (mois)</b>	<b>(n = 46)</b>	<b>(n = 44)</b>

Médiane (IC 95 %)	8,8 (6,4 - 11,5)	15,7 (11,9 - 17,7)
Rapport des risques (IC 95 %)	0,51 (0,31 à 0,82)	
<b>Patients avec chimioradiothérapie préalable par cisplatine</b>		
	<b>Cisplatine</b>	<b>Topotécan/Cisplatine</b>
<b>Survie (mois)</b>	<b>(n = 72)</b>	<b>(n = 69)</b>
Médiane (IC 95 %)	5,9 (4,7 - 8,8)	7,9 (5,5 - 10,9)
Rapport des risques (IC 95 %)	0,85 (0,59 - 1,21)	

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

#### Population pédiatrique

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

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

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Distribution

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

### Biotransformation

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

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

### Élimination

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

Les données *in vitro* sur des microsomes hépatiques humain indiquent la présence d'une faible quantité de topotécan N-déméthylé. *In vitro*, topotécan n'a inhibé chez l'homme ni les enzymes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A ou CYP4A, ni les enzymes cytosoliques (la dihydropyrimidine ou la xanthine oxydase).

Lorsque topotécan est administré en association avec cisplatine (cisplatine à J1, topotécan de J1 à J5), la clairance du topotécan était diminuée à J5 par rapport à J1 (19,1 L/h/m<sup>2</sup> versus 21,3 L/h/m<sup>2</sup> [n = 9]) (voir rubrique 4.5).

### Populations particulières

#### Insuffisance hépatique

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

#### Insuffisance rénale

La clairance plasmatique chez l'insuffisant rénal (clairance de la créatinine entre 41 et 60 ml/min) a diminué jusqu'à environ 67 % par rapport aux patients du groupe témoin. Le volume de distribution a diminué légèrement, et par conséquent, la demi-vie n'a augmenté que de 14 %. Chez l'insuffisant rénal modéré, la clairance plasmatique du topotécan a été réduite à 34 % de la valeur du groupe témoin. La demi-vie moyenne est passée de 1.9 à 4.9 heures.

#### Âge/poids

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

#### Population pédiatrique

La pharmacocinétique du topotécan administré en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours a été évaluée dans deux études. Une étude incluait des doses allant de 1,4 à 2,4 mg/m<sup>2</sup> chez des enfants (âgés de 2 à 12 ans, n = 18), des adolescents (âgés de 12 à 16 ans, n = 9) et des jeunes adultes (âgés de 16 à 21 ans, n = 9) atteints de tumeurs solides réfractaires. La seconde étude incluait des doses allant de 2,0 à 5,2 mg/m<sup>2</sup> chez des enfants (n = 8), des adolescents (n = 3) et des jeunes adultes (n = 3) atteints de leucémie. Dans ces études, il n'y avait aucune différence apparente concernant la

pharmacocinétique du topotécan observée chez les enfants, les adolescents, et les jeunes adultes atteints d'une tumeur solide ou d'une leucémie, mais ces données sont trop limitées pour en tirer des conclusions précises.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

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

### 6.2 Incompatibilités

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

### 6.3 Durée de conservation

#### Flacons

4 ans.

#### Solutions reconstituées et diluées :

La stabilité physico-chimique de la solution à diluer a été démontrée pendant 24 heures à  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  dans des conditions normales de luminosité et pendant 24 heures à  $2^\circ\text{C}$ - $8^\circ\text{C}$  lorsque le produit était protégé de la lumière.

La stabilité physico-chimique de la solution obtenue **après dilution** dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) a été démontrée pendant 4 heures à  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , dans des conditions normales de luminosité. Les solutions à diluer testées ont été conservées à  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  pendant 12 heures et 24 heures respectivement après reconstitution, puis diluées.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre  $2^\circ\text{C}$  et  $8^\circ\text{C}$ , sauf si la reconstitution/dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

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

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

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

### Potactasol 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon (5 ml) en verre transparent de type I, avec bouchon de couleur grise en caoutchouc de bromobutyle et un scellage en aluminium recouvert d'une capsule flip-off contenant 1 mg de topotécan.

### Potactasol 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Flacon (8 ml) en verre transparent de type I, avec bouchon de couleur grise en caoutchouc de bromobutyle et un scellage en aluminium recouvert d'une capsule flip-off contenant 4 mg de topotécan.

Les flacons peuvent ou peuvent ne pas être entouré d'un film protecteur.

Potactasol est commercialisé en carton de 1 flacon.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

### Potactasol 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Les flacons de Potactasol 1 mg doivent être reconstitués avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables. La solution à diluer transparente est de couleur jaune pâle et contient 1 mg par ml de topotécan puisque Potactasol 1 mg contient un surdosage de 10 %.

Le volume approprié de solution reconstituée doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % m/V afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 microgrammes/ml.

### Potactasol 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

Les flacons de Potactasol 4 mg doivent être reconstitués avec 4 ml d'eau pour préparations injectables. La solution à diluer transparente est de couleur jaune pâle et contient 1 mg par ml de topotécan.

Le volume approprié de solution reconstituée doit être dilué dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 % m/V afin d'obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 microgrammes/ml.

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

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

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

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður  
Islande

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Potactasol 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
EU/1/10/660/001

Potactasol 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
EU/1/10/660/002

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 6 janvier 2011  
Date du dernier renouvellement : 5 octobre 2015

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

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

## **A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.  
11 Ion Mihalache Blvd  
011171 Bucharest  
Roumanie

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité**

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

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

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

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Potactasol 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Topotécan

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

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient mannitol (E 421), acide tartrique (E 334), acide chlorhydrique (E 507) et hydroxyde de sodium. Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.  
1 x 1 mg flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Pour une utilisation intraveineuse en perfusion, après reconstitution et dilution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique, instructions particulières de manipulation (voir la notice).  
Cytotoxique

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout produit inutilisé ou déchet doivent être éliminés en conformité avec les exigences locales.

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

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/10/660/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

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

**Flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Potactasol 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Topotécan  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Voir la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1 mg

**6. AUTRES**

Cytotoxique

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Potactasol 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Topotécan

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

Chaque flacon contient 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).  
Après reconstitution, 1 ml contient 1 mg de topotécan.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient mannitol (E 421), acide tartrique (E 334), acide chlorhydrique (E 507) et hydroxyde de sodium. Voir la notice pour plus d'information.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.  
1 x 4 mg flacon

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Pour une utilisation intraveineuse en perfusion, après reconstitution et dilution.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique, instructions particulières de manipulation (voir la notice).  
Cytotoxique

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

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

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Tout produit inutilisé ou déchet doivent être éliminés en conformité avec les exigences locales.

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

Actavis Group PTC ehf.  
220 Hafnarfjörður  
Islande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/10/660/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

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

**Flacon**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Potactasol 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion  
Topotécan  
IV

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

4 mg

**6. AUTRES**

Cytotoxique

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

### **Potactasol 1 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion** **Potactasol 4 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion** topotécan

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

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

#### **Que contient cette notice ?**

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

#### **1. Qu'est-ce que Potactasol et dans quels cas est-il utilisé**

Potactasol contient la substance active Topotécan qui aide à détruire les tumeurs.

Potactasol est utilisé dans le traitement :

- du cancer de l'ovaire ou du cancer du poumon à petites cellules réapparus après une chimiothérapie ;
- du cancer avancé du col de l'utérus quand un traitement par chirurgie et/ou radiothérapie n'est pas possible. Lors du cancer du col de l'utérus, Potactasol est associé à d'autres médicaments contenant du cisplatine.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Potactasol**

##### **N'utilisez jamais Potactasol**

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

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

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Potactasol :

- si vous souffrez de maladies des reins. Votre dose de Potactasol peut nécessiter un ajustement. Il est déconseillé de prendre Potactasol en cas d'insuffisance rénale sévère ;
- si vous souffrez de maladies du foie. Il est déconseillé de prendre Potactasol en cas d'insuffisance hépatique sévère ;
- si vous souffrez d'inflammation des poumons avec des symptômes comme de la toux, fièvre et une difficulté à respirer, voir également la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables ».

Potactasol peut provoquer une diminution du nombre des cellules de la coagulation dans le sang (plaquettes). Cela peut conduire à un saignement important suite à de petites blessures telles que des

petites coupures. Rarement, cela peut conduire à un saignement plus sévère (hémorragie). Parlez-en à votre médecin afin qu'il vous conseille sur les moyens de diminuer le risque de saignement.

Les effets indésirables sont plus fréquents chez les patients en mauvaise santé générale. Le médecin évaluera votre santé générale pendant le traitement et vous devez le prévenir si vous avez de la fièvre, une infection ou si vous ne vous sentez pas bien.

### **Utilisation chez les enfants et les adolescents**

Les données chez les enfants et les adolescents sont limitées ; le traitement n'est donc pas recommandé.

### **Autres médicaments et Potactasol**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

### **Grossesse et allaitement**

Potactasol ne doit pas être utilisé chez les femmes enceintes, sauf si cela est vraiment nécessaire. Si vous êtes enceinte ou pensez l'être, prévenez votre médecin immédiatement.

Vous devez utiliser des méthodes contraceptives efficaces pendant que vous êtes traitée par Potactasol et jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Demandez conseil à votre médecin.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser des méthodes contraceptives efficaces et de ne pas avoir d'enfant pendant qu'ils sont traités par Potactasol et jusqu'à 3 mois après la fin du traitement. Les patients traités envisageant de concevoir un enfant devront s'adresser à leur médecin afin d'être conseillés en terme de planification de la conception avant de débiter le traitement.

Vous ne devez pas allaiter si vous êtes traitée par Potactasol.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est possible que vous vous sentiez fatigué ou faible pendant le traitement par Potactasol. Si cela se produit ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines.

### **Potactasol contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **3. Comment utiliser Potactasol**

La dose de Potactasol dépendra :

- de la maladie traitée ;
- de votre surface corporelle (m<sup>2</sup>) ;
- des résultats de vos analyses de sang effectuées avant et pendant le traitement ;
- de la manière dont vous tolérez le traitement.

### **Adultes**

#### *Cancer de l'ovaire et cancer du poumon à petites cellules*

La dose habituelle est de 1,5 mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour pendant 5 jours. Ce traitement sera répété normalement toutes les 3 semaines.

#### *Cancer du col de l'utérus*

La dose habituelle est de 0,75 mg par m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour pendant 3 jours. Ce traitement sera répété normalement toutes les 3 semaines.

Pour le cancer du col de l'utérus, il sera associé à un autre médicament anticancéreux contenant du cisplatine. Pour plus d'information sur le cisplatine, se référer à la notice correspondante.

### **Patients avec insuffisance rénale**

Votre médecin peut avoir besoin de réduire votre dose en fonction de votre fonction rénale

### **Comment Potactasol est-il préparé ?**

Topotécan se présente sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion. La poudre doit être dissoute, et le concentré obtenu encore dilué avant administration.

### **Comment Potactasol est-il administré ?**

Un médecin ou un(e) infirmier(e) vous administrera la solution reconstituée et diluée de Potactasol par perfusion (goutte-à-goutte), généralement dans le bras sur une durée d'environ 30 minutes.

### **Si vous avez reçu trop de Potactasol**

Comme ce médicament est administré par votre médecin ou par votre infirmière, il est peu probable que vous en recevez trop. Dans le cas peu probable d'un surdosage, votre médecin surveillera les effets secondaires. Dites à votre médecin ou votre infirmière si vous avez des préoccupations au sujet de la quantité de médicament que vous recevez.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets.

### **Effets indésirables graves**

Vous devez prévenir votre médecin **immédiatement** si vous ressentez un des effets indésirables graves mentionnés ci-dessous. Ils pourraient nécessiter une hospitalisation, voire même mettre votre vie en danger.

- **Infections** (très fréquent, peut toucher plus d'1 patient sur 10), avec les signes suivants :
  - de la fièvre ;
  - une grave détérioration de votre état général ;
  - des symptômes locaux, tels que mal de gorge ou sensation de brûlure en urinant ;
  - des douleurs abdominales sévères, une fièvre et éventuellement une diarrhée (rarement avec du sang) peuvent parfois être les signes d'une inflammation des intestins (colite neutropénique)

Potactasol peut réduire votre capacité à combattre les infections.

- **Inflammation des poumons** (rare, peut toucher jusqu'à 1 patient sur 1000), avec les signes suivants :
  - des difficultés à respirer ;
  - une toux ;
  - de la fièvre.

Vous êtes plus à risque de développer cette maladie grave (*maladie pulmonaire interstitielle*) si vous avez une maladie pulmonaire préexistante, si vous avez reçu un traitement par irradiation des poumons ou si vous avez préalablement pris des médicaments ayant entraînés des dommages à vos poumons, voir également rubrique 2 « Avertissements et précautions. ». Cette atteinte peut être d'évolution fatale.

- **Réactions allergiques (anaphylactiques) sévères** (rare : qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 1000) avec des signes tels que :
  - gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, une pression artérielle basse, des étourdissements et des démangeaisons.

### **Les autres effets indésirables pouvant survenir avec Potactasol incluent :**

#### **Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 patient sur 10)**

- Sensation de faiblesse et de fatigue, qui peuvent être les symptômes d'une diminution du nombre des globules rouges (anémie). Dans certains cas, vous pourrez avoir besoin d'une transfusion sanguine.

- Diminution du nombre de globules blancs (leucocytes) circulants dans le sang. Nombre anormalement bas des polynucléaires neutrophiles (un type de globules blancs) dans le sang, avec ou sans fièvre.
- Apparition inhabituelle de bleus ou de saignements, parfois sévères, provoqués par une diminution du nombre des cellules de la coagulation dans le sang (plaquettes).
- Perte de poids et d'appétit (anorexie), fatigue, faiblesse.
- Mal au cœur (nausées), vomissements, diarrhées, maux d'estomac, constipation.
- Inflammation de la bouche et du tractus digestif.
- Fièvre.
- Perte de cheveux.

#### **Effets indésirables fréquents (peuvent toucher plus d'1 patient sur 10)**

- Réaction allergiques (hypersensibilité), dont rash.
- Taux anormalement élevé de bilirubine, un produit de dégradation issu du foie lors de la dégradation des globules rouges. Les symptômes peuvent inclure une jaunisse.
- Diminution du nombre des cellules du sang (pancytopénie).
- Sensations de malaise.
- Infection sévère du sang.
- Démangeaisons (prurit).

#### **Effets indésirables rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 1000)**

- Gonflement provoqué par l'accumulation de liquide (angio-œdème), par exemple autour des yeux, lèvres, mains, pieds et gorge. En cas de réaction sévère cela peut entraîner des difficultés à respirer.
- Rash avec démangeaisons (ou urticaire).

#### **Effets indésirables très rares (peuvent toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000)**

- Légère douleur et inflammation au site d'injection dû à l'administration du médicament dans les tissus environnants (extravasation), par exemple par diffusion.

#### **Effets indésirables de fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) :**

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

Si vous êtes traitée pour un cancer du col de l'utérus, vous pouvez avoir les effets indésirables de l'autre médicament (cisplatine) qui vous sera donné en parallèle avec Potactasol.

#### **Déclaration des effets secondaires**

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

### **5. Comment conserver Potactasol**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur afin de le protéger de la lumière.

### Stockage après reconstitution et dilution

La stabilité chimique et physique du concentré a été démontrée pendant 24 heures à  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , dans des conditions normales de luminosité et de 24 heures à  $2^\circ\text{C}$  à  $8^\circ\text{C}$ , à l'abri de la lumière.

La stabilité de la solution de produit pharmaceutique physico-chimique obtenue après dilution dans des solutions pour perfusion (NaCl à 0,9 % et du glucose à 5 %) a été démontrée pendant 4 heures à température ambiante, dans des conditions de luminosité normales, sur des échantillons reconstitués et conservés pendant 12 heures et respectivement 24 heures à  $25^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$  et ensuite diluées.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre  $2^\circ\text{C}$  et  $8^\circ\text{C}$ , sauf en cas de reconstitution / dilution réalisées en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Potactasol**

- La substance active est le topotécan. Chaque flacon contient 1 mg ou 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate). Après reconstitution 1 ml de solution à diluer contient 1 mg de topotécan.
- Les autres composants sont : mannitol (E421), acide tartrique (E334), acide chlorhydrique (E507) et hydroxyde de sodium (voir la rubrique 2).

### **Comment se présente Potactasol et contenu de l'emballage extérieur**

Potactasol se présente sous forme de flacon en verre transparent de type I, avec un bouchon de couleur grise en caoutchouc de bromobutyle et un scellage en aluminium recouvert d'une capsule flip-off. Les flacons peuvent ou peuvent ne pas être entourés d'un film protecteur.

Les flacons contiennent soit 1 mg soit 4 mg de topotécan.

Chaque boîte contient un flacon.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

220 Hafnarfjörður

Islande

### **Fabricant**

S.C. Sindan-Pharma S.R.L.

11 Ion Mihalache Blvd

Bucharest

Roumanie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG

Tél/Tel: +32 38207373

#### **Lietuva**

UAB Teva Baltics

Tel: +370 52660203

**България**

Тева Фарма ЕАД  
Тел.: +359 24899585

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf.: +45 44985511

**Deutschland**

ratiopharm GmbH  
Tel: +49 73140202

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

TEVA HELLAS A.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +44 2075407117

**Ísland**

Teva Pharma Iceland ehf.  
Sími: +354 5503300

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Κύπρος**

TEVA HELLAS A.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel.: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +44 2075407117

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Sverige**

Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Teva Pharmaceuticals Ireland  
Ireland  
Tel: +44 2075407117

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}.**

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

-----  
--

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

### **Potactasol**

## **INSTRUCTIONS POUR L'UTILISATION**

### **Reconstitution et dilution avant administration**

Avant la perfusion, Potactasol, poudre pour solution à diluer pour perfusion doit être reconstitué avec un volume adéquat d'eau pour préparations injectables, comme décrit ci-après :

- Potactasol 1 mg avec 1,1 ml d'eau pour préparations injectables (puisqu'il contient un surdosage de 10 %).
- Potactasol 4 mg avec 4 ml d'eau pour préparations injectables.

Après reconstitution une solution à diluer est obtenue contenant 1 mg de topotécan par ml. Cette solution à diluer (1 mg/ml) doit être diluée avant administration.

Le volume adéquat de solution reconstituée doit être dilué avec, soit dans une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), soit dans une solution de glucose à 5 % m/V, pour obtenir une concentration finale comprise entre 25 et 50 microgrammes par ml de solution pour perfusion, par exemple :

	<b>Volume pour une solution à 25 microgrammes/ml</b>	<b>Volume pour une solution à 50 microgrammes/ml</b>
1 ml de solution de topotécan à 1 mg/ml	Ajouter 39 ml pour obtenir 40 ml	Ajouter 19 ml pour obtenir 20 ml
4 ml de solution de topotécan à 1 mg/ml	Ajouter 156 ml pour obtenir 160 ml	Ajouter 76 ml pour obtenir 80 ml

### **Conservation après reconstitution et dilution**

La stabilité chimique et physique de la solution à diluer a été démontrée pendant 24 heures à  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  dans des conditions normales de luminosité et pendant 24 heures à  $2^\circ\text{C}$ - $8^\circ\text{C}$  lorsque le produit était protégé de la lumière.

La stabilité chimique et physique de la solution obtenue **après dilution** dans une solution pour injection de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) a été démontrée pendant 4 heures à  $25 \pm 2^\circ\text{C}$ , dans des conditions normales de luminosité. Les solutions à diluer testées ont été conservées à  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  pendant 12 heures et 24 heures respectivement après reconstitution, puis diluées.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre  $2^\circ\text{C}$  et  $8^\circ\text{C}$ , sauf si la reconstitution/dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

### **Manipulation et élimination**

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

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