

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Topotécan Teva 1 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion
Topotécan Teva 4 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Topotécan Teva 1 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).

Topotécan Teva 4 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
Un flacon de 4 ml de solution à diluer pour perfusion contient 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Liquide limpide de couleur jaune pâle, pH = 2,0 à 2,6.

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 de plusieurs lignes de chimiothérapie.
- du cancer du poumon à petites cellules (CPPC) en rechute lorsque la réintroduction du traitement de première ligne n'est pas appropriée (voir rubrique 5.1).

Topotécan en association avec le cisplatine est indiqué chez les patientes présentant un cancer du col de l'utérus en rechute après radiothérapie ou chez les patientes présentant un stade IVB 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 des chimiothérapies cytotoxiques. Le topotécan ne doit être administré que sous la surveillance 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 $\geq 9 \text{ g/dl}$ (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 mg/m² 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 ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

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

Si la réduction de la dose est choisie chez 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 différé en raison d'une neutropénie, la dose sera réduite de 0,25 mg/m²/jour à 1,25 mg/m²/jour (ou réduction ultérieure à 1,0 mg/m²/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 mg/m²/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 mg/m²/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 mg/m²/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 des plaquettes soit $\geq 100 \times 10^9/l$ et que le taux d'hémoglobine soit ≥ 9 g/dl (après transfusion si nécessaire).

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

Si l'on choisit de réduire la dose pour les patientes ayant une neutropénie sévère (nombre de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) pendant sept jours ou plus, ou ayant une neutropénie sévère associée à de la fièvre ou à une infection ou dont le traitement a été différé en raison d'une neutropénie, la dose doit être diminuée de 20 %, soit 0,60 mg/m²/jour pour les cures suivantes (voire jusqu'à 0,45 mg/m²/jour si nécessaire).

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

Populations particulières

Patients insuffisants rénaux

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

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

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

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

Dans les études cliniques réalisées avec topotécan associé au cisplatine pour le traitement du cancer du col de l'utérus, le traitement n'a été débuté que chez des patientes ayant une créatininémie ≤ 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/m²/jour pendant cinq jours toutes les trois semaines. Une diminution de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, les données sont insuffisantes pour recommander une posologie pour ce groupe de patients (voir rubrique 4.4).

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

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Le topotécan doit être dilué avant administration (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Allaitement (voir rubrique 4.6).
- Myélosuppression sévère antérieure au début de la première cure avec un nombre de polynucléaires neutrophiles < 1,5 x 10⁹/l et/ou de plaquettes < 100 x 10⁹/l

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

Le topotécan a été associé à des cas de pneumopathie interstitielle (PI), dont certaines ayant eu une d'évolution fatale (voir rubrique 4.8). Les facteurs de risque sous-jacents comprennent : antécédents

de pneumopathie 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 détecter des symptômes pulmonaires révélateurs d'une pneumopathie interstitielle (ex : toux, fièvre, dyspnée et/ou hypoxie), et le topotécan doit être arrêté si un nouveau diagnostic de pneumopathie interstitielle est confirmé.

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

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

Les données sur l'utilisation du topotécan chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 20 ml/min) ou une insuffisance hépatique sévère (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 comprise entre 1,5 et 10 mg/dl) ont reçu une dose de topotécan par voie intraveineuse de 1,5 mg/m²/jour pendant 5 jours, toutes les 3 semaines. Une réduction de la clairance du topotécan a été observée. Cependant, il n'existe pas de données suffisantes pour recommander une posologie chez ces patients (voir rubrique 4.2).

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

Aucune étude d'interactions pharmacocinétiques *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'administration concomitante de granisétron, d'ondansétron, de morphine ou de corticostéroïdes.

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

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

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

Grossesse

En cas d'utilisation du topotécan durant la grossesse, ou de survenue d'une grossesse pendant le traitement, la patiente doit être avertie des risques possibles pour le fœtus.

Allaitement

Le topotécan est contre-indiqué pendant l'allaitement (voir rubrique 4.3). Bien qu'on ne sache pas si le topotécan est excrété dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement.

Fertilité

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

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. 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 dose-limitante du topotécan en monothérapie a été de nature hématologique. 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 le topotécan en monothérapie, mais supérieure à celle observée avec le cisplatine seul.

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

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

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

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

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

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

Les fréquences associées aux effets indésirables hématologiques ou non hématologiques décrits ci-dessous sont issus de rapports d'effets indésirables considérés liés ou possiblement liés au traitement par le 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 l'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 x 10⁹/l) chez 25 % des patients (8 % des cures) ; modérée (nombre de plaquettes entre 25 x 10⁹/l et 50 x 10⁹/l) chez 25 % des patients (15 % des cures). Le temps médian avant l'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 ≤ 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 légères 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, angioedème et réactions anaphylactiques ont été rarement rapportées. Dans les études cliniques, un rash a été rapporté chez 4 % des patients et un prurit chez 1,5 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

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

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage ont été rapportés chez des patients traités par le 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 de topotécan administré par voie intraveineuse.

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

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX17

Mécanisme d'action

L'activité antitumorale du topotécan se caractérise par l'inhibition de la topoisomérase-I, enzyme qui joue un rôle essentiel dans la réplication de l'ADN, en levant la contrainte de torsion en aval de la fourche de réplication. Le topotécan inhibe la topoisomérase-I en stabilisant le complexe covalent enzyme/ADN (ayant une cassure monobrin), étape intermédiaire du mécanisme catalytique.

L'inhibition de la topoisomérase-I par le topotécan se traduit au niveau cellulaire par l'induction de cassures simple-brin de l'ADN associé à la protéine.

Efficacité et sécurité cliniques

Cancer de l'ovaire en rechute

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

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

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

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

Cancer du poumon à petites cellules en rechute

Une étude clinique de Phase III (Étude 478) a été menée pour comparer le topotécan oral plus traitement symptomatique adapté (*Best Supportive Care* - BSC) (n = 71) au BSC seul (n = 70) chez des patients en rechute après un traitement de première ligne (délai de progression – *Time to progression* [TTP] – médian à partir du traitement de première ligne : 84 jours pour le topotécan oral plus BSC ; 90 jours pour BSC seul) chez lesquels la reprise du traitement par 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 ($p = 0,0104$, test du log-rank). Le risque relatif non ajusté pour le groupe topotécan oral plus BSC par rapport au groupe BSC seul était de 0,64 (IC à 95 % : 0,45 - 0,90). La durée médiane de survie a été de 25,9 semaines (IC à 95 % : 18,3 - 31,6) chez les patients traités par le topotécan oral plus BSC *versus* 13,9 semaines (IC à 95 % : 11,1 - 18,6) ($p = 0,0104$) chez les patients recevant le BSC seul.

Une analyse en ouvert de l'auto-évaluation des symptômes par les patients a montré 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* topotécan intraveineux chez des patients en rechute depuis plus de 90 jours après la fin d'un protocole de chimiothérapie précédent (voir tableau 1). Dans chacune de ces deux études, le topotécan oral et intraveineux a induit une palliation des symptômes similaire chez les patients ayant un CPPC en rechute sensible, selon l'auto-évaluation par les patients en ouvert sur une échelle des symptômes.

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

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

N = nombre total de patients traités.

IC = intervalle de confiance.

Dans une autre étude clinique de Phase III randomisée comparant le topotécan intraveineux (IV) à l'association cyclophosphamide, doxorubicine et vincristine (protocole CAV) chez des patients présentant un CPPC en rechute sensible à la première ligne de traitement, le taux de réponse global était de 24,3 % dans le groupe topotécan *versus* 18,3 % dans le groupe CAV. Le délai médian de progression était similaire dans les 2 groupes (13,3 semaines et 12,3 semaines respectivement). La médiane de survie pour les 2 groupes était de 25 et 24,7 semaines respectivement. Le risque relatif en termes de survie pour le topotécan IV par rapport au protocole CAV était de 1,04 (IC à 95 % : 0,78 - 1,40).

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

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

Cancer 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 des patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus confirmé par histologie en rechute, réfractaire ou de stade IVB ne relevant pas d'une chirurgie et/ou d'une radiothérapie à visée curative. L'association topotécan plus cisplatine a induit un bénéfice statistiquement significatif sur la survie globale par rapport au cisplatine en monothérapie après ajustement pour analyses intermédiaires ($p = 0,033$, test du log-rank).

Tableau 2. Résultats de l'étude GOG-0179

Population en intention de traiter (ITT)		
	Cisplatine 50 mg/m² au jour 1, tous les 21 jours	Cisplatine 50 mg/m² au jour 1 + Topotécan 0,75 mg/m² aux jours 1-3, tous les 21 jours
Survie (mois)	(n = 146)	(n = 147)
Médiane (IC à 95 %)	6,5 (5,8 – 8,8)	9,4 (7,9 – 11,9)
RR (IC à 95 %)	0,76 (0,59 -0,98)	
Valeur <i>p</i> , test du log-rank	0,033	
Patientes n'ayant pas reçu de radio-chimiothérapie préalable par cisplatine		
	Cisplatine	Topotécan/Cisplatine
Survie (mois)	(n = 46)	(n = 44)
Médiane (IC à 95 %)	8,8 (6,4 - 11,5)	15,7 (11,9 - 17,7)
RR (IC à 95 %)	0,51 (0,31 à 0,82)	
Patientes ayant reçu une radio-chimiothérapie préalable par cisplatine		
	Cisplatine	Topotécan/Cisplatine
Survie (mois)	(n = 72)	(n = 69)
Médiane (IC à 95 %)	5,9 (4,7 - 8,8)	7,9 (5,5 - 10,9)
RR (IC à 95 %)	0,85 (0,59 à 1,21)	

Chez les patientes (n = 39) présentant une rechute dans les 180 jours suivant la radio-chimiothérapie par cisplatine, la survie médiane dans le bras topotécan plus cisplatine était de 4,6 mois (IC à 95 % : 2,6 - 6,1) *versus* 4,5 mois (IC à 95 % : 2,9 - 9,6) dans le bras cisplatine, avec un hazard ratio de 1,15 (0,59 - 2,23). Chez les patientes (n = 102) en rechute après 180 jours, la survie médiane dans le bras topotécan plus cisplatine était de 9,9 mois (IC à 95 % : 7 - 12,6) *versus* 6,3 mois (IC à 95 % : 4,9 - 9,5) dans 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 en ouvert incluant des enfants (n = 108, tranche d'âge : nourrissons à 16 ans) atteints de tumeurs solides récidivantes ou en progression, le topotécan a été administré à la dose initiale de 2,0 mg/m² en perfusion de 30 minutes pendant 5 jours puis toutes les 3 semaines pendant une année au maximum selon la réponse observée. Les tumeurs étudiées étaient : sarcome d'Ewing/tumeur neuroectodermique primitive, neuroblastome, ostéoblastome et rhabdomyosarcome. L'activité antitumorale a été démontrée principalement chez les patients ayant un neuroblastome. Les toxicités du 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 globulaires et cinquante (46 %) des transfusions de plaquettes sur 139 et 159 cures (30,5 % et 34,9 %) respectivement. En raison de la myélosuppression dose-limitante, la dose maximale tolérée (DMT) a été établie à 2,0 mg/m²/jour avec le G-CSF et 1,4 mg/m²/jour sans G-CSF dans une étude pharmacocinétique chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs solides réfractaires (voir rubrique 5.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Après une perfusion intraveineuse de topotécan de 30 minutes à des doses de 0,5 à 1,5 mg/m²/jour sur cinq jours, il a été démontré que topotécan a une clairance plasmatique élevée de 62 l/h (DS 22),

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

Biotransformation

L'élimination du topotécan n'a été que partiellement étudiée chez l'homme. La voie principale d'élimination 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 ASC métabolite/molécule mère était < 10 %, à la fois pour le topotécan total et le topotécan lactone. Un dérivé O-glucurono-conjugué du topotécan et du N-déméthyl-topotécan a été identifié dans l'urine.

Élimination

La quantité totale de substances 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 substances 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*, le topotécan n'a inhibé chez l'homme ni les enzymes P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E, CYP3A, ou CYP4A, ni la dihydropyrimidine ou la xanthine oxydase, des enzymes cytosoliques.

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

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

Insuffisance rénale

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

Âge/poids

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

Population pédiatrique

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

5.3 Données de sécurité préclinique

Le 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 fœtotoxique lorsqu'il est administré chez le rat et le lapin.

Dans les études de toxicité de la reproduction chez le rat avec le topotécan, il n'y a pas eu d'effet sur la fertilité mâle ou femelle ; cependant, chez les femelles, une superovulation et une légère augmentation des pertes préimplantatoires ont été observées.

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acide tartrique (E334)
Acide chlorhydrique (E507) (pour ajuster le pH)
Hydroxyde de sodium (E524) (pour ajuster le pH)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon avant ouverture
30 mois.

Solution diluée

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durée et conditions de conservation de la solution diluée avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 12 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore de type I avec bouchon en caoutchouc de bromobutyle, scellé par une capsule en aluminium et une coiffe de protection en polypropylène contenant 1 ml ou 4 ml de solution à diluer

Topotécan Teva est disponible en boîte de 1 flacon et 5 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation.

Précautions générales

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 dilution du médicament ;
 - pas de manipulation du médicament par des employées enceintes ;
 - lors 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. Les déchets liquides peuvent être éliminés par évacuation dans les canalisations avec une grande quantité d'eau.

Instructions pour la dilution

La solution à diluer est de couleur jaune pâle et contient 1 mg par ml de topotécan. Une dilution supplémentaire du volume approprié de solution à diluer soit avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), soit avec une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) doit être effectuée pour obtenir une concentration finale en topotécan comprise entre 25 et 50 microgrammes/ml dans la solution pour perfusion.

Élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Topotécan Teva 1 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion

EU/1/09/552/001- 1 flacon
EU/1/09/552/002- 5 flacons

Topotécan Teva 4 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion

EU/1/09/552/003- 1 flacon
EU/1/09/552/004- 5 flacons

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

Date de première autorisation : 21 septembre 2009

Date de dernier renouvellement : 19 juin 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://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

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
NL-2031 GA Haarlem
Pays-Bas

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hongrie

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale (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 (PSUR)**

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

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Topotécan Teva 1 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion
topotécan

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

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
Chaque flacon contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate) dans 1 ml de solution à diluer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide tartrique (E334), acide chlorhydrique (E507) (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (E524) (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon de 1 ml (1 mg de topotécan)
5 flacons de 1 ml (1 mg de topotécan)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après 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 spécifiques pour la manipulation (voir la notice).

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Lire la notice pour la durée de conservation du produit dilué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri 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 non utilisé ou déchet matériel doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/09/552/001 – 1 flacon
EU/1/09/552/002 – 5 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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**

Étiquette du flacon

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

Topotécan Teva 1 mg/1 ml solution à diluer pour perfusion
topotécan
Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 ml

6. AUTRES

Cytotoxique

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE EXTÉRIEURE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Topotécan Teva 4 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion
topotécan

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

1 ml de solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
Chaque flacon contient 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate) dans 4 ml de solution à diluer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acide tartrique (E334), acide chlorhydrique (E507) (pour ajustement du pH), hydroxyde de sodium (E524) (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution à diluer pour perfusion

1 flacon de 4 ml (4 mg de topotécan)
5 flacons de 4 ml (4 mg de topotécan)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse après 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 spécifiques pour la manipulation (voir la notice).

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Lire la notice pour la durée de conservation du produit dilué.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.
Conserver le flacon dans son emballage extérieur à l'abri 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 non utilisé ou déchet matériel doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

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

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/09/552/003 – 1 flacon
EU/1/09/552/004 – 5 flacons

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

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**

Étiquette du flacon

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

Topotécan Teva 4 mg/4 ml solution à diluer pour perfusion
topotécan
Voie IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

4 ml

6. AUTRES

Cytotoxique

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

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

1. Qu'est-ce que Topotécan Teva et dans quels cas est-il utilisé

Topotécan Teva aide à détruire les cellules tumorales.

Topotécan Teva 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 traitement du cancer du col de l'utérus, Topotécan Teva est associé à un autre médicament appelé cisplatine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Topotécan Teva

N'utilisez jamais Topotécan Teva :

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

Avvertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Topotécan Teva :

- si vous souffrez d'une maladie des reins. Votre dose de Topotécan Teva peut nécessiter un ajustement. L'utilisation de Topotécan Teva n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ;
- si vous souffrez d'une maladie du foie. Votre dose de Topotécan Teva peut nécessiter un ajustement. L'utilisation de Topotécan Teva n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ;
- si vous souffrez actuellement d'une maladie pulmonaire, ou si vous avez récemment été traité(e) par radiothérapie ou par des médicaments susceptibles d'avoir des effets indésirables sur vos poumons (voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ») ;
- si vous souffrez d'apparition inhabituelle de bleus ou saignements (voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ») ;

- si vous vous sentez très faible.

Autres médicaments et Topotécan Teva

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

Grossesse et allaitement

Topotécan Teva ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf en cas de nécessité absolue. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, prévenez immédiatement votre médecin.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement.

Les hommes traités envisageant de concevoir un enfant devront s'adresser à leur médecin afin d'être conseillés en terme de planification de la conception ou de traitement.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Topotécan Teva.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que vous vous sentiez fatigué ou faible pendant le traitement par Topotécan Teva. Si cela vous arrive, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines.

Topotécan Teva 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 Topotécan Teva

Votre dose de Topotécan Teva dépendra :

- de la pathologie traitée ;
- de votre surface corporelle (en m²) ;
- des résultats de vos analyses de sang effectuées avant et pendant le traitement ;
- de la façon dont vous tolérez le traitement.

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

La dose habituelle est de 1,5 mg par m² de surface corporelle une fois par jour pendant 5 jours. Ce cycle de traitement sera normalement répété toutes les 3 semaines.

Cancer du col de l'utérus

La dose habituelle est de 0,75 mg par m² de surface corporelle une fois par jour pendant 3 jours. Ce cycle de traitement sera normalement répété toutes les 3 semaines.

Dans 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, consultez la notice de la spécialité correspondante.

L'expérience chez l'enfant est limitée et par conséquent ce traitement n'est pas recommandé.

Comment Topotécan Teva est-il préparé

Topotécan Teva se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion. La solution doit être diluée avant administration.

Comment Topotécan Teva est-il administré

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves :

Vous devez prévenir immédiatement votre médecin si vous êtes présentés l'un des effets indésirables graves suivants. Leur apparition peut nécessiter une hospitalisation et peut éventuellement mettre votre vie en danger.

- **Infections** (effet indésirable très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10), incluant les symptômes suivants :
 - fièvre ;
 - grave détérioration de votre état général ;
 - symptômes locaux tels que mal de gorge ou sensation de brûlure en urinant ;
 - douleurs abdominales sévères, fièvre et éventuellement diarrhée (rarement avec présence de sang), qui peuvent être les signes d'une inflammation du côlon (colite neutropénique).

Topotécan Teva peut réduire vos capacités à lutter contre les infections.

- **Inflammation des poumons** (effet indésirable rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000), incluant les symptômes suivants :
 - difficulté à respirer ;
 - toux ;
 - fièvre.

Le risque de développer cette affection sévère (pneumopathie interstitielle) est plus important si vous souffrez actuellement d'une maladie pulmonaire, ou si vous avez été traité(e) récemment par radiothérapie ou par des médicaments susceptibles d'avoir des effets indésirables sur vos poumons (voir également rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Topotécan Teva ? »).

Les autres effets indésirables de Topotécan Teva incluent :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :

- Sensation de faiblesse et de fatigue générales qui peuvent être les symptômes d'une diminution du nombre de globules rouges (anémie). Dans certains cas, vous pourrez avoir besoin d'une transfusion sanguine.
- Apparition inhabituelle de bleus ou de saignements, parfois graves, provoqués par une diminution du nombre des cellules contribuant à la coagulation du sang (plaquettes).
- Taux anormalement bas de globules blancs (leucopénie, neutropénie) pouvant être accompagné de fièvre et de symptômes d'infections (neutropénie fébrile).
- Perte de poids et d'appétit (anorexie), fatigue, faiblesse.
- Mal au cœur (nausées), vomissements, diarrhées, maux d'estomac, constipation
- Inflammation et aphtes de la bouche, de la langue et des gencives (mucite).
- Fièvre.
- Perte de cheveux.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Diminution du nombre de tous les types de cellules sanguines (pancytopénie).
- Allergies ou réactions d'hypersensibilité (dont éruption cutanée).
- Jaunissement de la peau (jaunisse) provoqué par un fonctionnement anormal du foie.
- Démangeaisons (prurit).
- Infection grave (sepsis).
- Sensation de malaise.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Réactions allergiques sévères (anaphylactiques), provoquant un gonflement des lèvres, du visage ou du cou entraînant des difficultés sévères pour respirer, éruption cutanée ou urticaire, choc

- anaphylactique (chute importante de la pression artérielle, pâleur, agitation, pouls faible, perte de connaissance).
- Gonflement soudain de la peau et des muqueuses (ex : gorge et langue) provoqué par l'accumulation de liquide (angioœdème).
 - Éruption cutanée avec démangeaisons (ou urticaire).

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Fuite de sang dans les tissus (extravasation)

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 l'un de ces effets devient gênant, parlez-en à votre médecin.

Si vous êtes traitée pour un cancer du col de l'utérus, vous pouvez présenter les effets indésirables de l'autre médicament (cisplatine) qui vous sera administré en association avec Topotécan Teva.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou 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 Topotécan Teva

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 la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Solution diluée

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durée et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 12 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée en conditions aseptiques contrôlées et validées.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou si la solution n'est pas limpide.

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 Topotécan Teva

- La substance active est le chlorhydrate de topotécan. Un flacon de 1 ml de solution contient 1 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate).
- Les autres composants sont : acide tartrique (E 334), acide chlorhydrique (E 507), hydroxyde de sodium (E524) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Topotécan Teva et contenu de l'emballage extérieur

Topotécan Teva est un liquide limpide de couleur jaune pâle présenté en flacon en verre incolore avec bouchon en caoutchouc de bromobutyle, scellé par une capsule en aluminium et une coiffe de protection. Chaque flacon contient 1 ml de solution à diluer pour perfusion. Topotécan Teva est disponible en boîte de 1 flacon ou 5 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hongrie

Pour toute autre information sur ce médicament, contactez le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 7 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tel: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tel: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 784 980

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

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 <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Informations pour la dilution, la conservation et l'utilisation de Topotécan Teva

Instructions pour la dilution

La solution à diluer est de couleur jaune pâle et contient 1 mg par ml de topotécan. Une dilution supplémentaire du volume approprié de solution à diluer soit avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), soit avec une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) doit être effectuée pour obtenir une concentration finale en topotécan comprise entre 25 et 50 microgrammes/ml dans la solution pour perfusion.

Conservation de la solution diluée

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durée et conditions de conservation de la solution diluée avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 12 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée 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 dilution du médicament ;
- pas de manipulation du médicament par des employées enceintes ;
- lors 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.

Notice : Information de l'utilisateur

Topotécan Teva 4 mg/4 ml 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 Topotécan Teva et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Topotécan Teva
3. Comment utiliser Topotécan Teva
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Topotécan Teva
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Topotécan Teva et dans quels cas est-il utilisé

Topotécan Teva aide à détruire les cellules tumorales.

Topotécan Teva 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 ou radiothérapie n'est pas possible. Lors du traitement du cancer du col de l'utérus, Topotécan Teva est associé à un autre médicament appelé cisplatine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Topotécan Teva

N'utilisez jamais Topotécan Teva :

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

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant d'utiliser Topotécan Teva.

- si vous souffrez d'une maladie des reins. Votre dose de Topotécan Teva peut nécessiter un ajustement. L'utilisation de Topotécan Teva n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ;
- si vous souffrez d'une maladie du foie. Votre dose de Topotécan Teva peut nécessiter un ajustement. L'utilisation de Topotécan Teva n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ;

- Si vous souffrez actuellement d'une maladie pulmonaire, ou si vous avez récemment été traité(e) par radiothérapie ou par des médicaments susceptibles d'avoir des effets indésirables sur vos poumons (voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ») ;
- si vous souffrez d'apparition inhabituelle de bleus ou saignements (voir également rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? ») ;
- si vous vous sentez très faible.

Autres médicaments et Topotécan Teva

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

Grossesse et allaitement

Topotécan Teva ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte, sauf en cas de nécessité absolue. Si vous êtes enceinte ou si vous pensez l'être, prévenez immédiatement votre médecin.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement.

Les hommes traités envisageant de concevoir un enfant devront s'adresser à leur médecin afin d'être conseillés en terme de planification de la conception ou de traitement.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Topotécan Teva.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est possible que vous vous sentiez fatigué ou faible pendant le traitement par Topotécan Teva. Si cela vous arrive, ne conduisez pas ou n'utilisez pas de machines.

Topotécan Teva 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 Topotécan Teva

Votre dose de Topotécan Teva dépendra :

- de la pathologie traitée ;
- de votre surface corporelle (en m²) ;
- des résultats de vos analyses de sang effectuées avant et pendant le traitement ;
- de la façon dont vous tolérez le traitement.

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

La dose habituelle est de 1,5 mg par m² de surface corporelle une fois par jour pendant 5 jours. Ce cycle de traitement sera normalement répété toutes les 3 semaines.

Cancer du col de l'utérus

La dose habituelle est de 0,75 mg par m² de surface corporelle une fois par jour pendant 3 jours. Ce cycle de traitement sera normalement répété toutes les 3 semaines.

Dans 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, consultez la notice de la spécialité correspondante.

L'expérience chez l'enfant est limitée et par conséquent ce traitement n'est pas recommandé.

Comment Topotécan Teva est-il préparé

Topotécan Teva se présente sous la forme d'une solution à diluer pour perfusion. La solution doit être diluée avant administration.

Comment Topotécan Teva est-il administré

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves :

Vous devez prévenir immédiatement votre médecin si vous présentez l'un des effets indésirables graves suivants. Leur apparition peut nécessiter une hospitalisation et peut éventuellement mettre votre vie en danger.

- **Infections** (effet indésirable très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10), incluant les symptômes suivants :
 - fièvre ;
 - grave détérioration de votre état général ;
 - symptômes locaux tels que mal de gorge ou sensation de brûlure en urinant ;
 - douleurs abdominales sévères, fièvre et éventuellement diarrhée (rarement avec présence de sang), qui peuvent être les signes d'une inflammation du côlon (colite neutropénique).Topotécan Teva peut réduire vos capacités à lutter contre les infections.

- **Inflammation des poumons** (effet indésirable rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000), incluant les symptômes suivants :
 - difficulté à respirer ;
 - toux ;
 - fièvre.

Le risque de développer cette affection sévère (pneumopathie interstitielle) est plus important si vous souffrez actuellement d'une maladie pulmonaire, ou si vous avez été traité(e) récemment par radiothérapie ou par des médicaments susceptibles d'avoir des effets indésirables sur vos poumons (voir également rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Topotécan Teva ? »).

Les autres effets indésirables de Topotécan Teva incluent :

Effets indésirables très fréquents (pouvant affecter plus de 1 patient sur 10) :

- Sensation de faiblesse et de fatigue générales qui peuvent être les symptômes d'une diminution du nombre de globules rouges (anémie). Dans certains cas, vous pourriez avoir besoin d'une transfusion sanguine.
- Apparition inhabituelle de bleus ou de saignements, parfois graves, provoqués par une diminution du nombre des cellules contribuant à la coagulation du sang (plaquettes).
- Taux anormalement bas de globules blancs (leucopénie, neutropénie) pouvant être accompagné de fièvre et de symptômes d'infections (neutropénie fébrile).
- Perte de poids et d'appétit (anorexie), fatigue, faiblesse.
- Mal au cœur (nausées), vomissements, diarrhées, maux d'estomac, constipation.
- Inflammation et aphtes de la bouche, de la langue et des gencives (mucite).
- Fièvre.
- Perte de cheveux.

Effets indésirables fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :

- Diminution du nombre de tous les types de cellules sanguines (pancytopénie).

- Allergies ou réactions d'hypersensibilité (dont éruption cutanée).
- Jaunissement de la peau (jaunisse) provoqué par un fonctionnement anormal du foie.
- Démangeaisons (prurit).
- Infection grave (sepsis).
- Sensation de malaise.

Effets indésirables rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000) :

- Réactions allergiques sévères (anaphylactiques), provoquant un gonflement des lèvres, du visage ou du cou entraînant des difficultés à respirer, rash cutané ou urticaire, choc anaphylactique (chute importante de la pression artérielle, pâleur, agitation, pouls faible, perte de connaissance).
- Gonflement soudain de la peau et des muqueuses (ex : gorge et langue) provoqué par l'accumulation de liquide (angioœdème)
- Éruption cutanée avec démangeaisons (ou urticaire).

Effets indésirables très rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000) :

- Fuite de sang dans les tissus (extravasation)

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 l'un de ces effets devient gênant, parlez-en à votre médecin.

Si vous êtes traitée pour un cancer du col de l'utérus, vous pouvez présenter les effets indésirables de l'autre médicament (cisplatine) qui vous sera administré en association avec Topotécan Teva.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou 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 Topotécan Teva

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 la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Solution diluée

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durée et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 12 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée en conditions aseptiques contrôlées et validées.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules ou si la solution n'est pas limpide.

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 Topotécan Teva

- La substance active est le chlorhydrate de topotécan. Un flacon de 4 ml de solution contient 4 mg de topotécan (sous forme de chlorhydrate)
- Les autres composants sont : acide tartrique (E 334), acide chlorhydrique (E 507), hydroxyde de sodium (E524) et eau pour préparations injectables.

Comment se présente Topotécan Teva et contenu de l'emballage extérieur

Topotécan Teva est un liquide limpide de couleur jaune pâle présenté en flacon en verre incolore avec bouchon en caoutchouc de bromobutyle, scellé par une capsule en aluminium et une coiffe de protection. Chaque flacon contient 4 ml de solution à diluer pour perfusion. Topotécan Teva est disponible en boîte de 1 flacon ou 5 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Pays-Bas

Fabricant

Pharmachemie B.V.
Swensweg 5
2031GA Haarlem
Pays-Bas

TEVA Pharmaceutical Works Private Limited Company
Táncsics Mihály út 82
H-2100 Gödöllő
Hongrie

Pour toute autre information sur ce médicament, contactez le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tel/Tél: +32 3 820 73 73

Lietuva

UAB "Sicor Biotech"
Tel: +370 5 266 02 03

България

Тева Фармасютикълс България ЕООД
Тел: +359 2 489 95 82

Luxembourg/Luxemburg

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./A.G.
Tél: +32 3 820 73 73

Česká republika

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.
Tel: +420 251 007 111

Danmark

Teva Denmark A/S
Tlf: +45 44 98 55 11

Deutschland

Teva GmbH
Tel: +49 731 402 08

Eesti

Teva Eesti esindus UAB Sicor Biotech
Eesti filiaal
Tel: +372 661 0801

Ελλάδα

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

España

Teva Pharma S.L.U.
Tél: +34 91 387 32 80

France

Teva Santé
Tél: +33 1 55 91 7800

Hrvatska

Pliva Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 37 20 000

Ireland

Teva Pharmaceuticals Ireland
Tel: +353 51 321 740

Ísland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Italia

Teva Italia S.r.l.
Tel: +39 028 917 981

Κύπρος

Teva Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 72 79 099

Magyarország

Teva Gyógyszergyár Zrt
Tel.: +36 1 288 64 00

Malta

Teva Pharmaceuticals Ireland
L-Irlanda
Tel: +353 51 321740

Nederland

Teva Nederland B.V.
Tel: +31 800 0228 400

Norge

Teva Norway AS
Tlf: +47 6677 55 90

Österreich

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs GmbH
Tel: +43 1 97007 0

Polska

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 345 93 00

Portugal

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos Lda
Tel: +351 21 476 75 50

România

Teva Pharmaceuticals S.R.L
Tel: +4021 230 6524

Slovenija

Pliva Ljubljana d.o.o.
Tel: +386 1 58 90 390

Slovenská republika

Teva Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5726 7911

Suomi/Finland

ratiopharm Oy
Puh/Tel: +358 20 180 5900

Sverige

Teva Sweden AB
Tel: +46 42 12 11 00

Latvija

UAB Sicor Biotech filiāle Latvijā
Tel: +371 67 323 666

United Kingdom

Teva UK Limited
Tel: +44 1977 628 500

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 <http://www.ema.europa.eu/>.

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

Informations pour la dilution, la conservation et l'utilisation de Topotécan Teva

Instructions pour la dilution

La solution à diluer est de couleur jaune pâle et contient 1 mg par ml de topotécan. Une dilution supplémentaire du volume approprié de solution à diluer soit avec une solution pour perfusion de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), soit avec une solution pour perfusion de glucose à 50 mg/ml (5 %) doit être effectuée pour obtenir une concentration finale en topotécan comprise entre 25 et 50 microgrammes/ml dans la solution pour perfusion.

Conservation de la solution diluée

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durée et conditions de conservation de la solution diluée avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 12 heures à une température ne dépassant pas 25°C ou 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C, sauf si la dilution a été effectuée 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 dilution du médicament ;
- pas de manipulation du médicament par des employées enceintes ;
- lors 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.