ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temodal 5 mg gélules
Temodal 20 mg gélules
Temodal 100 mg gélules
Temodal 140 mg gélules
Temodal 180 mg gélules
Temodal 250 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 mg gélules
Chaque gélule contient 5 mg de témozolomide (temozolomide).

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque gélule contient 132,8 mg de lactose anhydre.

20 mg gélules
Chaque gélule contient 20 mg de témozolomide (temozolomide).

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque gélule contient 182,2 mg de lactose anhydre.

100 mg gélules
Chaque gélule contient 100 mg de témozolomide (temozolomide).

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque gélule contient 175,7 mg de lactose anhydre.

140 mg gélules
Chaque gélule contient 140 mg de témozolomide (temozolomide).

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque gélule contient 246 mg de lactose anhydre.

180 mg gélules
Chaque gélule contient 180 mg de témozolomide (temozolomide).

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque gélule contient 316,3 mg de lactose anhydre.

250 mg gélules
Chaque gélule contient 250 mg de témozolomide (temozolomide).

Excipient(s) à effet notoire :
Chaque gélule contient 154,3 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

5 mg gélule.

Les gélules ont un corps opaque blanc, une coiffe opaque verte, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 5 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.

20 mg gélules

Les gélules ont un corps opaque blanc, une coiffe opaque jaune, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 20 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.

100 mg gélules

Les gélules ont un corps opaque blanc, une coiffe opaque rose, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 100 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.

140 mg gélules

Les gélules ont un corps opaque blanc, une coiffe opaque bleue, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 140 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.

180 mg gélules

Les gélules ont un corps opaque blanc, une coiffe opaque orange, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 180 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.

250 mg gélules

Les gélules ont un corps et une coiffe opaques et blancs et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 250 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Temodal est indiqué pour le traitement :
- des patients adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie (RT) puis en traitement en monothérapie.
- des enfants à partir de 3 ans, des adolescents et des patients adultes atteints d'un gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique, présentant une récidive ou une progression après un traitement standard.

4.2 Posologie et mode d'administration

Temodal doit uniquement être prescrit par des médecins qui ont l'expérience du traitement oncologique des tumeurs cérébrales.

Un traitement antiémétique peut être administré (voir rubrique 4.4).

Posologie

Patients adultes avec un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Temodal est administré en association avec la radiothérapie focale (phase concomitante), suivi de témozolomide (TMZ) en monothérapie jusqu'à 6 cycles (phase de monothérapie).

Phase concomitante

TMZ est administré par voie orale à une dose de 75 mg/m^2 quotidiennement pendant 42 jours, en association à la radiothérapie focale (60 Gy administrés en 30 fractions). Aucune réduction de dose n'est recommandée, mais le report ou l'interruption de l'administration de TMZ doit être décidé de manière hebdomadaire selon des critères de toxicité hématologique et non hématologique.
L'administration de TMZ peut être prolongée au-delà de la période concomitante de 42 jours (jusqu'à 49 jours) si toutes les conditions suivantes sont satisfaites :
- taux de neutrophiles (PNN) en valeur absolue ≥ 1,5 x 10^9/l
- taux de plaquettes ≥ 100 x 10^9/l
- toxicité non hématologique selon la classification « Common Toxicity Criteria » (CTC) ≤ Grade 1 (excepté pour l'alopécie, les nausées et les vomissements).

Pendant le traitement, une numération formule sanguine complète doit être effectuée chaque semaine. L'administration de TMZ doit être interrompue temporairement ou arrêtée définitivement pendant la phase concomitante selon les critères de toxicité hématologique et non hématologique tels que décrits dans le Tableau 1.

Tableau 1. Interruption temporaire ou arrêt définitif du traitement par TMZ pendant la phase concomitante par radiothérapie et TMZ

Toxicité	Interruption temporaire du TMZ[a]	Arrêt définitif du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	≥ 0,5 et < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Taux de plaquettes	≥ 10 et < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements)	Grade 2 CTC	Grade 3 ou 4 CTC

a : Le traitement concomitant avec TMZ peut être repris lorsque toutes les conditions suivantes sont rencontrées : taux de neutrophiles en valeur absolue ≥ 1,5 x 10^9/l ; taux de plaquettes ≥ 100 x 10^9/l ; toxicité non hématologique CTC ≤ Grade 1 (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements).

Phase de monothérapie

Quatre semaines après avoir terminé la phase concomitante de traitement par TMZ + RT, TMZ est administré jusqu'à 6 cycles de traitement en monothérapie. La dose pendant le cycle 1 (monothérapie) est de 150 mg/m^2 une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans traitement. Au début du cycle 2, la dose est augmentée à 200 mg/m^2 si la toxicité non hématologique CTC pour le cycle 1 est de Grade ≤ 2 (excepté pour l'alopécie, les nausées et les vomissements), le taux de neutrophiles (PNN) en valeur absolue est ≥ 1,5 x 10^9/l, et le taux de plaquettes est ≥ 100 x 10^9/l. Si la dose n'est pas augmentée au cycle 2, l'augmentation ne doit pas être effectuée aux cycles suivants. Une fois augmentée, la dose demeure à 200 mg/m^2 par jour pour les 5 premiers jours de chaque cycle suivant à moins qu'une toxicité apparaisse. Les diminutions de dose et les arrêts pendant la phase de monothérapie doivent être effectués selon les tableaux 2 et 3.

Pendant le traitement, une numération formule sanguine complète doit être effectuée au Jour 22 (21 jours après la première dose de TMZ). La dose doit être réduite ou l'administration interrompue selon le Tableau 3.

Tableau 2. Différents niveaux de dose de TMZ pour le traitement en monothérapie

Niveau de dose	Dose de TMZ (mg/m^2/jour)	Remarques

– 1	100	Diminution pour toxicité antérieure
0	150	Dose pendant le cycle 1
1	200	Dose pendant les cycles 2 à 6 en l'absence de toxicité

Tableau 3. Diminution de dose de TMZ ou arrêt pendant le traitement en monothérapie

Toxicité	Diminution de TMZ d'un niveau de dose[a]	Arrêt de TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	< 1,0 x 10^9/l	Voir annotation b
Taux de plaquettes	< 50 x 10^9/l	Voir annotation b
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements)	Grade 3 CTC	Grade 4[b] CTC

a : les niveaux de dose de TMZ sont listés dans le Tableau 2.
b : le TMZ doit être arrêté si :

- le niveau de posologie-1 (100 mg/m^2) provoque toujours une toxicité inacceptable
- la même toxicité non hématologique Grade 3 (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements) se reproduit après réduction de dose.

Patients adultes et enfants âgés de 3 ans ou plus atteints d'un gliome malin en progression ou récidive :

Un cycle de traitement comprend 28 jours. Chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie au préalable, TMZ est administré par voie orale à la dose de 200 mg/m^2 une fois par jour pendant les 5 premiers jours du cycle puis le traitement devra être arrêté pendant les 23 jours suivants (total de 28 jours). Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie préalable, la dose initiale est de 150 mg/m^2 une fois par jour, puis est augmentée lors du second cycle à 200 mg/m^2 une fois par jour, pendant 5 jours s'il n'y a pas de toxicité hématologique (voir rubrique 4.4).

Populations spéciales

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de 3 ans ou plus, TMZ est uniquement utilisé dans le traitement du gliome malin en progression ou récidive. L'expérience chez ces enfants est très limitée (voir rubriques 4.4 et 5.1). La sécurité et l'efficacité de TMZ chez les enfants de moins de 3 ans n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du TMZ étaient comparables chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux atteints d'une insuffisance hépatique faible ou modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de TMZ chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (stade C de la classification de Child) ou d'insuffisance rénale. Sur la base des propriétés pharmacocinétiques du TMZ, il est peu probable qu'une réduction de dose soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou de n'importe quel degré d'insuffisance rénale. Cependant, des précautions doivent être prises lorsque TMZ est administré chez ces patients.

Patients âgés

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients âgés de 19 à 78 ans, la clairance du TMZ n'est pas affectée par l'âge. Cependant, les patients âgés (> 70 ans) semblent avoir un risque augmenté de neutropénie et trombocytopénie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Temodal gélules doit être administré à jeun.

Les gélules doivent être avalées entières avec un verre d'eau et ne doivent pas être ouvertes ni mâchées.

Si des vomissements surviennent après l'administration de la dose, ne pas administrer une deuxième dose le même jour.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à la dacarbazine (DTIC).

Myélosuppression sévère (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections opportunistes et réactivation d'infections

Des infections opportunistes (telle que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) et la réactivation d'infections (telles que VHB et CMV) ont été observées pendant le traitement par TMZ (voir rubrique 4.8).

Méningo-encéphalite herpétique

Dans certains cas postérieurs à la mise sur le marché, une méningo-encéphalite herpétique (ayant parfois entraîné une issue fatale) a été observée chez des patients recevant TMZ en association avec une radiothérapie, notamment en cas d'administration concomitante de stéroïdes.

Pneumomie à *Pneumocystis jirovecii*

Dans un essai pilote, les patients ayant reçu du TMZ de manière concomitante à la radiothérapie sur un schéma prolongé de 42 jours ont montré un risque particulier de développer des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (PPC). Ainsi, une prophylaxie pour la pneumonie à PPC est requise pour tous les patients recevant TMZ de manière concomitante à la radiothérapie pour les 42 jours de traitement (avec un maximum de 49 jours) quelque soit le taux de lymphocytes. Si une lymphopénie se produit, ils doivent continuer la prophylaxie jusqu'à retrouver une lymphopénie de Grade ≤ 1.

Il peut y avoir une fréquence plus importante de PPC quand TMZ est administré selon un schéma de traitement plus long. Néanmoins, tous les patients recevant TMZ, particulièrement les patients recevant des stéroïdes, doivent être surveillés attentivement concernant le développement de PPC, quel que soit le schéma de traitement. Des cas d'insuffisance respiratoire fatale ont été rapportés chez des patients utilisant TMZ, en particulier en association avec la dexaméthasone ou d'autres stéroïdes.

VHB

Des cas d'hépatite liée à une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés, incluant certains cas d'évolution fatale. Les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (incluant les patients présentant une hépatite B active) doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement. Au cours du traitement, les patients devront être surveillés et pris en charge de façon appropriée.

Hépatotoxicité

Des cas d'atteintes hépatiques, dont des cas d'insuffisance hépatique fatale, ont été rapportés chez des patients traités par TMZ (voir rubrique 4.8). Avant l'initiation du traitement, des examens de la fonction hépatique devront être réalisés pour obtenir des valeurs de référence. En cas d'anomalies, les

médecins devront évaluer le rapport bénéfice/risque incluant le risque d'insuffisance hépatique fatale, avant d'initier le traitement par le témozolomide. Chez les patients qui ont un cycle de traitement de 42 jours, les examens de la fonction hépatique devront être répétés au milieu du cycle. Les examens de la fonction hépatique devront être réalisés après chaque cycle de traitement chez tous les patients. Chez les patients ayant des perturbations significatives de la fonction hépatique, les médecins devront évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement. Une toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines, voire plus, après la dernière prise de témozolomide.

Tumeurs malignes

Des cas de syndromes myélodysplasiques et de tumeurs malignes secondaires, incluant la leucémie myéloïde, ont également été observés, très rarement (voir rubrique 4.8).

Traitement antiémétique

Les nausées et les vomissements sont très fréquemment associés au TMZ.
Un traitement antiémétique peut être administré avant ou après administration de TMZ.

Patients adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Une prophylaxie antiémétique est recommandée avant la dose initiale en phase concomitante. Une telle prophylaxie est fortement recommandée pendant la phase de monothérapie.

Patients avec un gliome malin en progression ou récidive

Les patients qui ont eu des vomissements sévères (Grade 3 ou 4) au cours des cycles de traitement antérieurs peuvent nécessiter un traitement antiémétique.

Paramètres biologiques

Chez les patients traités avec TMZ, une myélosuppression peut survenir, y compris une pancytopénie prolongée pouvant entraîner une anémie aplasique qui dans certains cas, a eu une issue fatale. Dans certains cas, l'exposition concomitante à des médicaments pouvant être à l'origine d'une anémie aplasique, y compris la carbamazépine, phénytoïne et sulfamethoxazole/triméthoprime, complique l'évaluation. Avant administration, les paramètres biologiques doivent être les suivants :
PNN $\geq 1,5 \times 10^9$/l et taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9$/l. Une numération formule sanguine complète doit être effectuée au Jour 22 (21 jours après la première dose) ou dans un délai de 48 heures suivant ce jour, et chaque semaine jusqu'à un taux PNN $> 1,5 \times 10^9$/l et un taux de plaquettes $> 100 \times 10^9$/l. Si le taux de PNN tombe à une valeur $< 1,0 \times 10^9$/l ou le taux de plaquettes est $< 50 \times 10^9$/l pendant n'importe quel cycle, la dose doit être diminuée d'un niveau au prochain cycle (voir rubrique 4.2). Les niveaux de doses incluent 100 mg/m^2, 150 mg/m^2, et 200 mg/m^2. La plus basse dose recommandée est 100 mg/m^2.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune expérience clinique de l'utilisation de TMZ chez les enfants de moins de 3 ans. L'expérience chez les enfants plus âgés et les adolescents est très limitée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Patients âgés (> 70 ans)

Les patients âgés présentent un risque plus élevé de neutropénie et de thrombocytopénie comparativement aux patients plus jeunes. Par conséquent, une attention particulière est nécessaire lorsque TMZ est administré chez les patients âgés.

Patients de sexe féminin

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse lorsqu'elles reçoivent TMZ et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.

Patients de sexe masculin

Il est conseillé aux hommes traités par TMZ de ne pas procréer pendant au moins 3 mois après la dernière dose prise et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'initier le traitement (voir rubrique 4.6).

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

Sodium

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

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

Dans une autre étude de phase I, l'administration simultanée de TMZ et de ranitidine ne modifie pas l'absorption du témozolomide ou l'exposition à son métabolite actif le monométhyl triazénoimidazole carboxamide (MTIC).

L'administration de TMZ lors des repas se traduit par une diminution de 33 % de la C_{max} et par une diminution de 9 % de l'aire sous la courbe (ASC). Comme on ne peut pas exclure que ce changement de la C_{max} ait une signification clinique, Temodal doit être administré en dehors des repas.

Selon une analyse pharmacocinétique de population lors des essais de phase II, l'administration concomitante de dexaméthasone, de prochlorpérazine, de phénytoïne, de carbamazépine, d'ondansétron, d'antagonistes des récepteurs H_2, ou de phénobarbital ne modifie pas la clairance du TMZ. L'administration concomitante d'acide valproïque a été associée à une diminution faible mais statistiquement significative de la clairance du TMZ.

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet du TMZ sur le métabolisme ou l'élimination d'autres médicaments. Cependant, comme le TMZ ne subit pas de métabolisme hépatique et présente une faible liaison aux protéines plasmatiques, il ne devrait pas affecter les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments (voir rubrique 5.2).

L'utilisation de TMZ en association avec d'autres agents myélosuppresseurs est susceptible d'accroître le risque de myélosuppression.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée chez la femme enceinte. Lors des études précliniques conduites chez le rat et le lapin ayant reçu une dose de 150 mg/m^2 de TMZ, des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus ont été démontrés (voir rubrique 5.3). Temodal ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Si

l'administration est envisagée pendant la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si TMZ est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par TMZ.

Fertilité

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse lorsqu'elles reçoivent TMZ et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.

Fertilité masculine

TMZ peut avoir des effets génotoxiques. Par conséquent, les hommes traités par ce dernier doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces et il leur est conseillé de ne pas procréer pendant au moins 3 mois après avoir reçu la dernière dose et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'initier le traitement, compte tenu de la possibilité d'infertilité irréversible due à la thérapie avec le TMZ.

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

TMZ a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison de la fatigue et de la somnolence (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Expérience issue d'essai clinique

Chez les patients traités avec TMZ dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées, vomissements, constipation, anorexie, céphalées, fatigue, convulsions et rash. La plupart des effets indésirables hématologiques ont été rapportés fréquemment ; la fréquence des anomalies des paramètres biologiques de Grade 3-4 est mentionnée après le tableau 4.

Chez les patients présentant un gliome en récidive ou progression, les nausées (43 %) et les vomissements (36 %) ont été généralement de Grade 1 ou 2 (0 à 5 épisodes de vomissements par 24 heures) et ont disparu spontanément, ou ont été rapidement contrôlés par un traitement anti-émétique standard. L'incidence des nausées et vomissements sévères a été de 4 %.

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés depuis la commercialisation de TMZ sont listés dans le tableau 4. Ces effets sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

Infections et infestations	
Fréquent :	Infections, zona, pharyngite[a], candidose orale

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Peu fréquent:	Infection opportuniste (incluant PPC), sepsis†, méningo-encéphalite herpétique†, infection à CMV, réactivation du CMV, virus de l'hépatite B†, herpès simplex, réactivation d'une infection, infection des plaies, gastro-entérite[b]
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent :	Syndrome myélodysplasique (SMD), tumeurs malignes secondaires, incluant la leucémie myéloïde
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	Neutropénie fébrile, neutropénie, thrombocytopénie, lymphopénie, leucopénie, anémie
Peu fréquent:	Pancytopénie prolongée, anémie aplasique†, pancytopénie, pétéchie
Affections du système immunitaire	
Fréquent :	Réaction allergique
Peu fréquent :	Anaphylaxie
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Syndrome cushingoïde[c]
Peu fréquent :	Diabète insipide
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hyperglycémie
Peu fréquent:	Hypokaliémie, augmentation des phosphatases alkalines
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Agitation, amnésie, dépression, anxiété, confusion, insomnie
Peu fréquent :	Trouble du comportement, instabilité émotionnelle, hallucination, apathie
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Convulsions, hémiparésie, aphasie/dysphasie, céphalée
Fréquent :	Ataxie, trouble de l'équilibre, altération de la cognition, concentration altérée, baisse de conscience, étourdissements, hypoesthésie, troubles de la mémoire, troubles neurologiques, neuropathie[d], paresthésie, somnolence, trouble de la parole, altération du goût, tremblements
Peu fréquent :	Etat de mal épileptique, hémiplégie, trouble extrapyramidal, parosmie, anomalie de la démarche, hyperesthésie, trouble sensoriel, coordination anormale
Affections oculaires	
Fréquent:	Hémianopsie, vision floue, trouble de la vision[e], défaut du champ visuel, diplopie, douleur oculaire
Peu fréquent :	Acuité visuelle réduite, sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Surdité[f], vertige, acouphène, douleur à l'oreille[g]
Peu fréquent :	Baisse de l'audition, hyperacousie, otite moyenne

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Palpitation
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hémorragie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, hypertension
Peu fréquent :	Hémorragie cérébrale, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Pneumonie, dyspnée, sinusite, bronchite, toux, infection des voies aériennes hautes
Peu fréquent :	Insuffisance respiratoire[†], pneumopathies/pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée, constipation, nausées, vomissements
Fréquent :	Stomatite, douleur abdominale[h], dyspepsie, dysphagie
Peu fréquent :	Distension abdominale, incontinence fécale, troubles gastro-intestinaux, hémorroïdes, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Insuffisance hépatique[†], atteinte hépatique, hépatite, cholestase, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Rash, alopécie
Fréquent :	Erythème, sécheresse cutanée, prurit
Peu frequent :	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, angioedème, érythème multiforme, érythrodermie, exfoliation cutanée, réaction de photosensibilité, urticaire, exanthème, dermatite, transpiration accrue, pigmentation anormale
Fréquence indéterminée :	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent :	Myopathie, faiblesse musculaire, arthralgie, douleur dorsale, douleur musculosquelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Miction fréquente, incontinence urinaire
Peu fréquent :	Dysurie
Affections des organs de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	Hémorragie vaginale, ménorragie, aménorrhée, vaginite, douleur mammaire, impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Fatigue
Fréquent :	Fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, malaise, douleur, œdème, œdème périphérique[i]
Peu fréquent :	Aggravation de l'état, raideur, œdème de la face, décoloration de la langue, soif, trouble dentaire
Investigations	
Fréquent :	Augmentation des enzymes hépatiques[j], perte de poids, prise de poids

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Peu fréquent :	Augmentation des gamma-glutamyltransférase
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent :	Lésions radiques[k]

[a] Y compris pharyngite, rhinopharyngite, pharyngite à streptocoques
[b] Y compris gastro-entérite, gastro-entérite virale
[c] Y compris syndrome cushingoïde, syndrome de Cushing
[d] Y compris neuropathie, neuropathie périphérique, polyneuropathie, neuropathie sensitive périphérique, neuropathie motrice périphérique
[e] Y compris déficience visuelle, affections oculaires
[f] Y compris surdité, surdité bilatérale, surdité neurosensorielle, surdité unilatérale
[g] Y compris douleur à l'oreille, gêne au niveau de l'oreille
[h] Y compris douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, gêne abdominale
[i] Y compris œdème périphérique, gonflement périphérique
[j] Y compris augmentation des tests de la fonction hépatique, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des enzymes hépatiques
[k] Y compris lésion radique, lésion radique cutanée
[†] Y compris des cas d'issue fatale

Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Résultats de laboratoire

Une myélosuppression (neutropénie et thrombocytopénie), connue comme étant la toxicité dose-limitante de la plupart des agents cytotoxiques, y compris le TMZ, a été observée. Parmi les anomalies de laboratoire associées à des événements indésirables apparues au cours de la phase concomitante et de monothérapie, les anomalies de neutrophiles de Grade 3 ou 4 incluant les événements neutropéniques étaient observés chez 8 % des patients. Les anomalies de Grades 3 ou 4 des thrombocytes, incluant les événements de thrombocytopénie ont été observées chez 14 % des patients qui recevaient TMZ.

Gliome malin en récidive ou progression

Résultats de laboratoire

Une thrombocytopénie et une neutropénie de Grade 3 ou 4 sont survenues respectivement chez 19 % et 17 %, des patients traités pour gliome malin. Cela a entraîné une hospitalisation et/ou un arrêt de TMZ respectivement chez 8 % et 4 % des patients. La myélosuppression était prévisible (habituellement lors des premiers cycles de traitement, avec un nadir entre le Jour 21 et le Jour 28), et rapidement réversible, généralement en 1 - 2 semaines. Il n'a pas été observé de myélosuppression cumulative. La présence de thrombocytopénie peut augmenter le risque de saignements, et la présence de neutropénie ou de leucopénie peut augmenter le risque d'infection.

Genre

Dans une analyse pharmacocinétique de population d'un essai clinique, il y a eu 101 femmes et 169 hommes pour qui les taux de nadir des neutrophiles étaient disponibles et 110 femmes et 174 hommes pour qui les taux de nadir des plaquettes étaient disponibles. Il y a eu des taux supérieurs de neutropénie de Grade 4 (PNN < 0,5 x 10^9/l), 12 % *vs* 5 %, et de thrombocytopénie (< 20 x 10^9/l), 9 % *vs* 3 %, chez les femmes *vs* chez les hommes durant le premier cycle du traitement. Dans une série de 400 sujets ayant un gliome en récidive, une neutropénie de Grade 4 est survenue chez 8 % des femmes *vs* 4 % des hommes et une thrombocytopénie de Grade 4 chez 8 % des femmes *vs* 3 % des hommes durant le premier cycle du traitement. Dans une étude de 288 sujets avec un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué, une neutropénie de Grade 4 survenait chez 3 % des femmes *vs* 0 % des hommes et une thrombocytopénie de Grade 4 chez 1 % des femmes *vs* 0 % des hommes durant le premier cycle du traitement.

Population pédiatrique

TMZ par voie orale a été étudié chez des enfants (3-18 ans) atteints d'un gliome du tronc cérébral en récidive ou d'un astrocytome de haut grade en récidive, administré quotidiennement pendant 5 jours consécutifs tous les 28 jours. Bien que les données soient limitées, la tolérance attendue chez les enfants devrait être similaire à celle de chez l'adulte. La sécurité de TMZ chez les enfants de moins de 3 ans n'a pas été établie.

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

Les doses de 500, 750, 1 000 et 1 250 mg/m^2 (dose totale par cycle de 5 jours) ont été évaluées cliniquement chez les patients. La toxicité dose-limitante a été la toxicité hématologique et était rapportée avec toute dose mais attendue pour être plus sévère aux doses supérieures. Un surdosage de 10 000 mg (dose totale pour un seul cycle, sur 5 jours) a été constaté chez un patient et les effets indésirables rapportés étaient pancytopénie, pyrexie, défaillance de multiples organes et décès. Chez des patients ayant pris la dose recommandée pendant plus de 5 jours de traitement (jusqu'à 64 jours) les effets indésirables incluaient une aplasie médullaire, avec ou sans infection, dans certains cas sévère et prolongée et pouvant entraîner un décès. En cas de surdosage, un bilan hématologique est nécessaire. Des soins intensifs doivent être mis en place si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques – Autres agents alkylants, code ATC : L01AX03

Mécanisme d'action

Le témozolomide est un dérivé triazène qui subit une conversion chimique rapide à pH physiologique en monométhyl triazenoimidazole carboxamide (MTIC) actif. La cytotoxicité du MTIC est vraisemblablement due principalement à une alkylation de la guanine en position O^6 et à une alkylation supplémentaire en position N^7. Les lésions cytotoxiques qui sont développées par la suite sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé.

Efficacité et sécurité clinique

Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Un total de 573 patients ont été randomisés pour recevoir soit TMZ + RT (n=287) soit RT seule (n=286). Les patients dans le bras TMZ + RT ont reçu TMZ concomitant (75 mg/m^2) une fois par jour, en commençant le premier jour de la RT jusqu'au dernier jour de la RT, pendant 42 jours (avec un maximum de 49 jours). Ceci a été suivi de TMZ en monothérapie (150 - 200 mg/m^2) les Jours 1 - 5 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à 6 cycles, commençant 4 semaines après la fin de la RT. Les patients dans le bras contrôle ont reçu seulement de la RT. La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPC) a été exigée pendant le traitement par RT et TMZ associés.

Le TMZ a été administré comme traitement d'entretien dans la phase de suivi chez 161 des 282 patients (57 %) dans le bras radiothérapie seule, et 62 des 277 patients (22 %) dans le bras TMZ + RT.

Le hazard ratio (HR) pour la survie globale était 1,59 (95 % IC pour HR = 1,33 – 1,91) avec un log-rank p < 0,0001 en faveur du bras TMZ. La probabilité estimée de survie à 2 ans ou plus (26 % vs 10 %) est plus importante pour le bras radiothérapie + TMZ. L'addition de TMZ de manière concomitante à la RT, suivie de TMZ en monothérapie dans le traitement des patients avec un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué a démontré une amélioration de la survie globale (SG) statistiquement significative comparée à la RT seule (Figure 1**).**

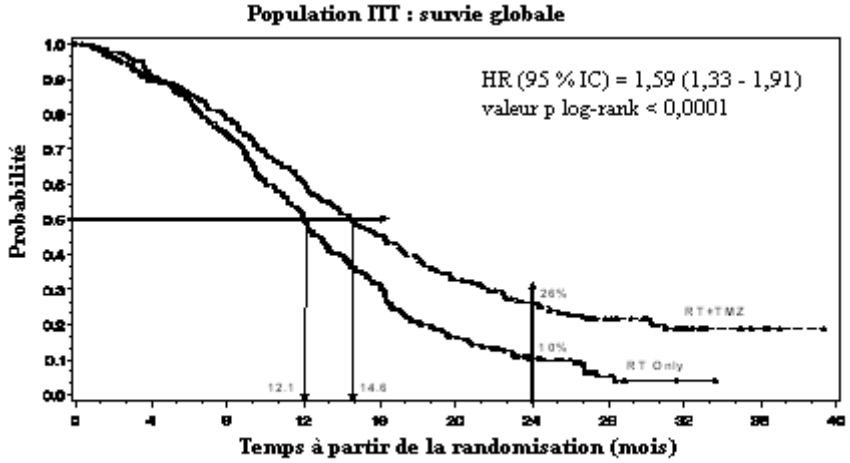

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population Intent-to-Treat)

Les résultats de l'étude n'étaient pas cohérents dans le sous-groupe de patients avec un faible « performance status » (OMS, PS=2, n=70), où la survie globale et le temps de progression étaient similaires dans les deux bras. Cependant, aucun risque inacceptable ne semble avoir été décelé dans ce groupe de patients.

Gliome malin en progression ou récidive

Les données d'efficacité clinique chez les patients atteints de glioblastome multiforme (indice de performance Karnofsky [IPK] ≥ 70), en progression ou récidivant après une chirurgie et une RT, proviennent de deux essais cliniques avec TMZ par voie orale. L'un était un essai non comparatif chez 138 patients (29 % avaient reçu une chimiothérapie préalable), et l'autre était un essai randomisé contrôlé contre référence active comparant TMZ *vs* procarbazine chez un total de 225 patients (67 % avaient reçu une chimiothérapie préalable à base de nitrosourée). Dans les deux essais, le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) définie par Imagerie de Résonnance Médicale (IRM) ou une aggravation neurologique. Dans l'essai non comparatif, la SSP à 6 mois était de 19 %, la survie médiane sans progression était de 2,1 mois, et la survie médiane globale de 5,4 mois. Le taux de réponse objective (TRO), défini par des IRM, était de 8 %.

Dans l'essai randomisé contrôlé contre référence active, la SSP à 6 mois était significativement plus importante pour le TMZ que pour la procarbazine (21 % versus 8 %, respectivement – Chi^2 : p = 0,008) avec une SSP médiane de 2,89 et 1,88 mois respectivement (log rank p = 0,0063). La survie médiane était de 7,34 et 5,66 mois respectivement pour le TMZ et la procarbazine (log rank p = 0,33). A 6 mois, le pourcentage des patients survivants était significativement plus élevé dans le bras TMZ (60 %) comparé au bras procarbazine (44 %) (Chi^2 : p = 0,019). Chez les patients préalablement traités par chimiothérapie un bénéfice a été noté pour ceux ayant un IPK ≥ 80.

Les données sur la durée jusqu'à aggravation de l'état neurologique comme celles sur la durée jusqu'à aggravation de l'indice de performance (Diminution jusqu'à un IPK < 70 ou diminution d'au moins 30 points) étaient en faveur du TMZ par rapport à la procarbazine. Les temps médians jusqu'à progression pour ces critères d'évaluation sont plus longs pour le TMZ que pour la procarbazine, entre 0,7 et 2,1 mois (log rank p = < 0,01 à 0,03).

Astrocytome anaplasique en récidive

Lors d'un essai de phase II prospectif, multicentrique évaluant la sécurité et l'efficacité du TMZ oral dans le traitement des patients atteints d'astrocytome anaplasique en première rechute, la SSP à 6 mois était de 46 %. La médiane de la SSP était de 5,4 mois. La médiane de la survie globale était de 14,6 mois. Le taux de réponse, basé sur une revue centralisée, était de 35 % (13 RC et 43 RP) sur la population en intention de traiter (ITT) n=162. Chez 43 patients la stabilité de la maladie a été rapportée. La survie sans événement à 6 mois pour la population en intention de traiter était de 44 % avec une médiane de survie sans événement de 4,6 mois, ce qui était similaire aux résultats de survie sans progression. Pour la population histologiquement éligible, les résultats d'efficacité étaient similaires. L'obtention d'une réponse radiologique objective ou le maintien d'une stabilisation sans progression était fortement associé à une qualité de vie maintenue ou améliorée.

Population pédiatrique

TMZ oral a été étudié chez les enfants (3-18 ans) atteints d'un gliome du tronc cérébral en récidive ou d'un astrocytome de haut grade en récidive, administré quotidiennement pendant 5 jours tous les 28 jours. La tolérance au TMZ était similaire à celle de l'adulte.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le TMZ est spontanément hydrolysé au pH physiologique, principalement en son métabolite actif, 3-méthyl-(triazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC). Le MTIC est spontanément hydrolysé en 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC), un intermédiaire connu dans la biosynthèse de la purine et de l'acide nucléique, et en méthylhydrazine, métabolite actif alkylant supposé. Il semble que la cytotoxicité du MTIC soit principalement due à l'alkylation de l'ADN essentiellement aux positions O^6 et N^7 de la guanine. Concernant l'ASC du TMZ, l'exposition aux MTIC et AIC est ~ 2,4 % et 23 %, respectivement. *In vivo*, le $t_{1/2}$ du MTIC était similaire à celui du TMZ, 1,8 heures.

Absorption

Après administration orale chez l'adulte, le TMZ est rapidement absorbé avec des pics de concentration observés parfois dès 20 minutes après administration (temps moyen compris entre 0,5 et 1,5 heures). Après administration orale de TMZ marqué au ^{14}C, l'excrétion fécale moyenne de ^{14}C dans les 7 jours suivant l'administration était de 0,8 % signe d'une absorption complète.

Distribution

Le TMZ est faiblement lié aux protéines plasmatiques (10 à 20 %), et par conséquent, est peu susceptible d'interagir avec des produits très fortement liés aux protéines.

Les études cliniques utilisant la technique de TEP (Tomographie par Emission de Positrons) et les données précliniques suggèrent que le TMZ traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique et se retrouve dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). La pénétration dans le LCR a été confirmée chez un patient ; sur la base de l'ASC du TMZ l'exposition du LCR était approximativement 30 % de celle du plasma, ce qui est cohérent avec les données chez l'animal.

Elimination

La demi-vie plasmatique ($t_{½}$) est approximativement de 1,8 heures. La voie principale d'élimination du C^{14} est la voie rénale. Après administration orale, environ 5 à 10 % de la dose sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures, et le reste est excrété sous forme d'acide témozolomide, de 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) ou de métabolites polaires non identifiés.

L'augmentation des concentrations plasmatiques est dose-dépendante. La clairance plasmatique, le volume de distribution et la demi-vie sont indépendants de la dose.

Populations spéciales

L'analyse des paramètres pharmacocinétiques de population du TMZ a montré que la clairance plasmatique du TMZ est indépendante de l'âge, de la fonction rénale ou de la consommation de tabac. Dans une autre étude pharmacocinétique, les profils pharmacocinétiques plasmatiques des patients atteints d'insuffisance hépatique faible à modéré étaient identiques à ceux observés chez les patients dont la fonction hépatique était normale.

Les enfants présentent une ASC plus élevée que les adultes ; cependant, la dose maximale tolérée (DMT) est de 1 000 mg/m^2 par cycle de traitement à la fois chez l'enfant et chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à cycle unique (5 jours de traitement, 23 jours sans traitement), à 3 et 6 cycles ont été réalisées chez le rat et le chien. Les principales cibles de la toxicité ont été la moelle osseuse, le système lymphoréticulaire, les testicules, le tractus gastro-intestinal et, pour des doses plus fortes, létales chez 60 % à 100 % des rats et des chiens testés, une dégénérescence rétinienne est survenue. La plupart des phénomènes toxiques ont été réversibles, à l'exception des effets secondaires sur le système de reproduction mâle et de la dégénérescence rétinienne. Cependant, comme les doses impliquées dans cette dégénérescence appartiennent à l'intervalle de doses létales, et qu'aucun effet semblable n'a été observé lors des études cliniques, ce résultat n'a pas de signification clinique.

Le TMZ est un agent alkylant embryotoxique, tératogène et génotoxique. Le TMZ est plus toxique chez le rat et le chien que chez l'homme, et la dose thérapeutique est proche de la dose létale minimale chez le rat et le chien. Les diminutions dose-dépendantes du nombre des leucocytes et des plaquettes apparaissent comme des indicateurs sensibles de la toxicité. Différents types de néoplasmes ont été observés lors de l'étude de toxicité après 6 cycles de traitement chez le rat, dont carcinome mammaire, kérato-acanthome cutané et adénome baso-cellulaire alors qu'aucune tumeur, ni aucun changement prénéoplasique n'a été observé au cours des études chez le chien. Le rat semble être particulièrement sensible aux effets oncogènes du TMZ, avec l'apparition des premières tumeurs dans les 3 mois suivant le début du traitement. La période de latence est très courte, même pour un agent alkylant.

Les résultats des tests d'Ames/salmonella et d'aberration chromosomique sur lymphocyte humain démontrent l'existence d'un potentiel mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

5 mg gélules
Contenu de la gélule :
lactose anhydre,
silice colloïdale anhydre,
carboxyméthylamidon sodique type A,
acide tartarique,
acide stéarique.

Parois de la gélule :
gélatine,
dioxyde de titane (E171),
lauryl sulfate de sodium,
oxyde de fer jaune (E172),
carmin indigo (E132).

Marquage :
laque,

propylène glycol (E 1520),
eau purifiée,
hydroxide d'ammonium,
hydroxide de potassium,
oxyde de fer noir (E172).

20 mg gélules
Contenu de la gélule :
lactose anhydre,
silice colloïdale anhydre,
carboxyméthylamidon sodique type A,
acide tartarique,
acide stéarique.

Parois de la gélule :
gélatine,
dioxyde de titane (E171),
lauryl sulfate de sodium,
oxyde de fer jaune (E172).

Marquage :
laque,
propylène glycol (E 1520),
eau purifiée,
hydroxide d'ammonium,
hydroxide de potassium,
oxyde de fer noir (E172).

100 mg gélules
Contenu de la gélule :
lactose anhydre,
silice colloïdale anhydre,
carboxyméthylamidon sodique type A,
acide tartarique,
acide stéarique.

Parois de la gélule :
gélatine,
dioxyde de titane (E171),
lauryl sulfate de sodium,
oxyde de fer rouge (E172).

Marquage :
laque,
propylène glycol (E 1520),
eau purifiée,
hydroxide d'ammonium,
hydroxide de potassium,
oxyde de fer noir (E172).

140 mg gélules
Contenu de la gélule :
lactose anhydre,
silice colloïdale anhydre,
carboxyméthylamidon sodique type A,
acide tartarique,
acide stéarique.

Parois de la gélule :
gélatine,
dioxyde de titane (E171),
lauryl sulfate de sodium,
carmin indigo (E 132).

Marquage :
laque,
propylène glycol (E 1520),
eau purifiée,
hydroxide d'ammonium,
hydroxide de potassium,
oxyde de fer noir (E172).

180 mg gélules
Contenu de la gélule :
lactose anhydre,
silice colloïdale anhydre,
carboxyméthylamidon sodique type A,
acide tartarique,
acide stéarique.

Parois de la gélule :
gélatine,
dioxyde de titane (E171),
lauryl sulfate de sodium,
oxyde de fer jaune (E172),
oxyde de fer rouge (E172).

Marquage :
laque,
propylène glycol (E 1520),
eau purifiée,
hydroxide d'ammonium,
hydroxide de potassium,
oxyde de fer noir (E172).

250 mg gélules
Contenu de la gélule :
lactose anhydre,
silice colloïdale anhydre,
carboxyméthylamidon sodique type A,
acide tartarique,
acide stéarique.

Parois de la gélule :
gélatine,
dioxyde de titane (E171),
lauryl sulfate de sodium.

Marquage :
laque,
propylène glycol (E 1520),
eau purifiée,
hydroxide d'ammonium,
hydroxide de potassium,

oxyde de fer noir (E172).

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les sachets-dose se composent de polyéthylène à basse densité linéaire (pour la couche la plus profonde), d'aluminium et de polyéthylène téréphtalate.
Chaque sachet-dose contient une gélule et est dispensé dans un étui en carton.
L'étui contient 5 ou 20 gélules, individuellement scellées dans des sachets-dose.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les gélules ne doivent pas être ouvertes. Lorsqu'une gélule est détériorée, tout contact entre la poudre et la peau ou les muqueuses doit être évité. En cas de contact de Temodal avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement et abondamment à l'eau et au savon.

Les patients devront être avertis de tenir les gélules hors de la vue et de la portée des enfants, de préférence dans un endroit fermé à clé. L'ingestion accidentelle peut être mortelle pour les enfants.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

<u>5 mg gélules</u>
EU/1/98/096/024
EU/1/98/096/025

<u>20 mg gélules</u>
EU/1/98/096/013
EU/1/98/096/014

<u>100 mg gélules</u>
EU/1/98/096/015
EU/1/98/096/016

140 mg gélules
EU/1/98/096/017
EU/1/98/096/018

180 mg gélules
EU/1/98/096/019
EU/1/98/096/020

250 mg gélules
EU/1/98/096/021
EU/1/98/096/022

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

Date de première autorisation : 26 janvier 1999.
Date de dernier renouvellement : 17 décembre 2008.

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 https://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temodal 2,5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon Temodal contient 100 mg de témozolomide.
Après reconstitution, 1 ml de solution pour perfusion contient 2,5 mg de témozolomide.

Excipients à effet notoire :

Chaque flacon contient 55,2 mg de sodium et 120 mg de polysorbate 80.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution pour perfusion.

Poudre blanche.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Temodal est indiqué pour le traitement :
- des patients adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie (RT) puis en traitement en monothérapie.
- des enfants à partir de 3 ans, des adolescents et des patients adultes atteints d'un gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique, présentant une récidive ou une progression après un traitement standard.

4.2 Posologie et mode d'administration

Temodal doit uniquement être prescrit par des médecins qui ont l'expérience du traitement oncologique des tumeurs cérébrales.

Un traitement antiémétique peut être administré (voir rubrique 4.4).

Posologie

Patients adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Temodal est administré en association avec la radiothérapie focale (phase concomitante) suivi de témozolomide (TMZ) en monothérapie jusqu'à 6 cycles (phase de monothérapie).

Phase concomitante

TMZ est administré à une dose de 75 mg/m² quotidiennement pendant 42 jours en association à la radiothérapie focale (60 Gy administrés en 30 fractions). Aucune réduction de dose n'est recommandée, mais le report ou l'interruption de l'administration de TMZ doit être décidé de manière hebdomadaire selon des critères de toxicité hématologique et non hématologique.
L'administration de TMZ peut être prolongée au-delà de la période concomitante de 42 jours (jusqu'à 49 jours) si toutes les conditions suivantes sont rencontrées :

- taux de neutrophiles (PNN) en valeur absolue ≥ 1,5 x 10^9/l
- taux de plaquettes ≥ 100 x 10^9/l
- toxicité non hématologique selon la classification « Common Toxicity Criteria » (CTC) ≤ grade 1 (excepté pour l'alopécie, les nausées et les vomissements).

Pendant le traitement, une numération formule sanguine complète doit être effectuée chaque semaine. L'administration de TMZ doit être interrompue temporairement ou arrêtée définitivement pendant la phase concomitante selon les critères de toxicité hématologique et non hématologique tels que décrits dans le Tableau 1.

Tableau 1. Interruption temporaire ou arrêt définitif du traitement par TMZ pendant la phase concomitante par radiothérapie et TMZ

Toxicité	Interruption temporaire du TMZ[a]	Arrêt définitif du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	≥ 0,5 et < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Taux de plaquettes	≥ 10 et < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements)	Grade 2 CTC	Grade 3 ou 4 CTC

a : Le traitement concomitant avec TMZ peut être repris lorsque toutes les conditions suivantes sont rencontrées : taux de neutrophiles en valeur absolue ≥ 1,5 x 10^9/l ; taux de plaquettes ≥ 100 x 10^9/l ; toxicité non hématologique CTC ≤ grade 1 (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements).

Phase de monothérapie

Quatre semaines après avoir terminé la phase concomitante de traitement par TMZ + RT, TMZ est administré jusqu'à 6 cycles de traitement en monothérapie. La dose pendant le cycle 1 (monothérapie) est de 150 mg/m² une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans traitement. Au début du cycle 2, la dose est augmentée à 200 mg/m² si la toxicité non hématologique CTC pour le cycle 1 est de grade ≤ 2 (excepté pour l'alopécie, les nausées et les vomissements), le taux de neutrophiles (PNN) en valeur absolue est ≥ 1,5 x 10^9/l, et le taux de plaquettes est ≥ 100 x 10^9/l. Si la dose n'est pas augmentée au cycle 2, l'augmentation ne doit pas être effectuée aux cycles suivants. Une fois augmentée, la dose demeure à 200 mg/m² par jour pour les 5 premiers jours de chaque cycle suivant à moins qu'une toxicité apparaisse. Les diminutions de dose et les arrêts pendant la phase de monothérapie doivent être effectués selon les tableaux 2 et 3.

Pendant le traitement, une numération formule sanguine complète doit être effectuée au Jour 22 (21 jours après la première dose de TMZ). La dose doit être réduite ou l'administration interrompue selon le Tableau 3.

Tableau 2. Différents niveaux de dose de TMZ pour le traitement en monothérapie

Niveau de dose	Dose de TMZ (mg/m²/jour)	Remarques
– 1	100	Diminution pour toxicité antérieure
0	150	Dose pendant le cycle 1
1	200	Dose pendant les cycles 2 à 6 en l'absence de toxicité

Tableau 3. Diminution de dose de TMZ ou arrêt pendant le traitement en monothérapie		
Toxicité	Diminution de TMZ d'un niveau de dose[a]	Arrêt de TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	< 1,0 x 10^9/l	Voir annotation b
Taux de plaquettes	< 50 x 10^9/l	Voir annotation b
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements)	Grade 3 CTC	Grade 4[b] CTC

a : les niveaux de dose de TMZ sont listés dans le Tableau 2.

b : le TMZ doit être arrêté si :

- le niveau de posologie – 1 (100 mg/m²) provoque toujours une toxicité inacceptable
- la même toxicité non hématologique Grade 3 (excepté pour l'alopécie, les nausées, les vomissements) se reproduit après réduction de dose.

Patients adultes et enfants âgés de 3 ans ou plus atteints d'un gliome malin en progression ou récidive :

Un cycle de traitement comprend 28 jours. Chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie au préalable, TMZ est administré à la dose de 200 mg/m² une fois par jour pendant les 5 premiers jours du cycle puis le traitement devra être interrompu pendant les 23 jours suivants (total de 28 jours). Chez les patients ayant reçu une chimiothérapie préalable, la dose initiale est de 150 mg/m² une fois par jour, puis est augmentée lors du second cycle à 200 mg/m² une fois par jour, pendant 5 jours s'il n'y a pas de toxicité hématologique (voir rubrique 4.4).

Populations spéciales

Population pédiatrique

Chez les enfants âgés de 3 ans ou plus, TMZ est uniquement utilisé dans le traitement du gliome malin en progression ou récidive. L'expérience chez ces enfants est très limitée (voir rubriques 4.4 et 5.1). La sécurité et l'efficacité de TMZ chez les enfants de moins de 3 ans n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du TMZ étaient comparables chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux atteints d'une insuffisance hépatique faible ou modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de TMZ chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (stade C de la classification de Child) ou d'insuffisance rénale. Sur la base des propriétés pharmacocinétiques du TMZ, il est peu probable qu'une diminution de dose soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou de n'importe quel degré d'insuffisance rénale. Cependant, des précautions doivent être prises lorsque TMZ est administré chez ces patients.

Patients âgés

Sur la base d'une analyse pharmacocinétique de population chez des patients âgés de 19 à 78 ans, la clairance du TMZ n'est pas affectée par l'âge. Cependant, les patients âgés (> 70 ans) semblent avoir un risque augmenté de neutropénie et trombocytopénie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion doit être administré **uniquement par voie intraveineuse.** Il **ne doit pas** être administré par d'autres voies d'administration, telles que les voies intrathécale, intramusculaire, ou sous-cutanée. Temodal 2,5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion peut être administré dans la même ligne de perfusion qu'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Il est incompatible avec des solutions de glucose.

La dose appropriée de TMZ doit être perfusée par voie intraveineuse à l'aide d'une pompe pendant 90 minutes.

De même que pour d'autres agents chimiothérapeutiques similaires, il est recommandé de l'utiliser avec prudence afin d'éviter toute extravasation. Des effets indésirables localisés au site d'injection, généralement modérés et disparaissant rapidement ont été observées chez des patients recevant Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion. Des études précliniques n'ont montré aucune lésion permanente des tissus (voir rubriques 4.8 et 5.3).

Temodal est également disponible sous forme de gélules (voie orale). Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion, administré par perfusion intraveineuse de 90 minutes, est bioéquivalent à la forme gélule (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à la dacarbazine (DTIC).

Myélosuppression sévère (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections opportunistes et réactivation d'infections

Des infections opportunistes (telle que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) et la réactivation d'infections (telles que VHB et CMV) ont été observées pendant le traitement par TMZ (voir rubrique 4.8).

Méningo-encéphalite herpétique

Dans certains cas postérieurs à la mise sur le marché, une méningo-encéphalite herpétique (ayant parfois entraîné une issue fatale) a été observée chez des patients recevant TMZ en association avec une radiothérapie, notamment en cas d'administration concomitante de stéroïdes.

Pneumomie à *Pneumocystis jirovecii*

Dans un essai pilote, les patients ayant reçu du TMZ de manière concomitante à la radiothérapie sur un schéma prolongé de 42 jours ont montré un risque particulier de développer des pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (PPC). Ainsi, une prophylaxie pour la pneumonie à PPC est requise pour tous les patients recevant TMZ de manière concomitante à la radiothérapie pour les 42 jours de traitement (avec un maximum de 49 jours) quelque soit le taux de lymphocytes. Si une lymphopénie se produit, ils doivent continuer la prophylaxie jusqu'à retrouver une lymphopénie de Grade ≤ 1.

Il peut y avoir une fréquence plus importante de PPC quand TMZ est administré selon un schéma de traitement plus long. Néanmoins, tous les patients recevant TMZ, particulièrement les patients recevant des stéroïdes, doivent être surveillés attentivement concernant le développement de PPC, quel que soit le schéma de traitement. Des cas d'insuffisance respiratoire fatale ont été rapportés chez des patients utilisant TMZ, en particulier en association avec la dexaméthasone ou d'autres stéroïdes.

VHB

Des cas d'hépatite liée à une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés, incluant certains cas d'évolution fatale. Les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (incluant les patients présentant une hépatite B active) doivent être adressés à un médecin spécialisé

en hépatologie avant l'instauration du traitement. Au cours du traitement, les patients devront être surveillés et pris en charge de façon appropriée.

Hépatotoxicité

Des cas d'atteintes hépatiques, dont des cas d'insuffisance hépatique fatale, ont été rapportés chez des patients traités par TMZ (voir rubrique 4.8). Avant l'initiation du traitement, des examens de la fonction hépatique devront être réalisés pour obtenir des valeurs de référence. En cas d'anomalies, les médecins devront évaluer le rapport bénéfice/risque incluant le risque d'insuffisance hépatique fatale, avant d'initier le traitement par le témozolomide. Chez les patients qui ont un cycle de traitement de 42 jours, les examens de la fonction hépatique devront être répétés au milieu du cycle. Les examens de la fonction hépatique devront être réalisés après chaque cycle de traitement chez tous les patients. Chez les patients ayant des perturbations significatives de la fonction hépatique, les médecins devront évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement. Une toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines, voire plus, après la dernière prise de témozolomide.

Tumeurs malignes

Des cas de syndromes myélodysplasiques et de tumeurs malignes secondaires, incluant la leucémie myéloïde, ont également été observés, très rarement (voir rubrique 4.8).

Traitement antiémétique

Les nausées et les vomissements sont très fréquemment associés au TMZ.
Un traitement antiémétique peut être administré avant ou après administration de TMZ.

Patients adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Une prophylaxie antiémétique est recommandée avant la dose initiale en phase concomitante. Une telle prophylaxie est fortement recommandée pendant la phase de monothérapie.

Patients avec un gliome malin en progression ou récidive

Les patients qui ont eu des vomissements sévères (Grade 3 ou 4) au cours des cycles de traitement antérieurs peuvent nécessiter un traitement antiémétique.

Paramètres biologiques

Chez les patients traités avec TMZ, une myélosuppression peut survenir, y compris une pancytopénie prolongée pouvant entraîner une anémie aplasique qui dans certains cas, a eu une issue fatale. Dans certains cas, l'exposition concomitante à des médicaments pouvant être à l'origine d'une anémie aplasique, y compris la carbamazépine, phénytoïne et sulfamethoxazole/triméthoprime, complique l'évaluation. Avant administration, les paramètres biologiques doivent être les suivants :
PNN $\geq$ 1,5 x 10^9/l et taux de plaquettes $\geq$ 100 x 10^9/l. Une numération formule sanguine complète doit être effectuée au Jour 22 (21 jours après la première dose) ou dans un délai de 48 heures suivant ce jour, et chaque semaine jusqu'à un taux PNN > 1,5 x 10^9/l et un taux de plaquettes > 100 x 10^9/l. Si le taux de PNN tombe à une valeur < 1,0 x 10^9/l ou le taux de plaquettes est < 50 x 10^9/l pendant n'importe quel cycle, la dose doit être diminuée d'un niveau au prochain cycle (voir rubrique 4.2). Les niveaux de doses incluent 100 mg/m^2, 150 mg/m^2, et 200 mg/m^2. La plus basse dose recommandée est 100 mg/m^2.

Population pédiatrique

Il n'existe aucune expérience clinique de l'utilisation de TMZ chez les enfants de moins de 3 ans. L'expérience chez les enfants plus âgés et les adolescents est très limitée (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Patients âgés (> 70 ans)

Les patients âgés présentent un risque plus élevé de neutropénie et de thrombocytopénie comparativement aux patients plus jeunes. Par conséquent, une attention particulière est nécessaire lorsque TMZ est administré chez les patients âgés.

Patients de sexe féminin

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse lorsqu'elles reçoivent TMZ et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.

Patients de sexe masculin

Il est conseillé aux hommes traités par TMZ de ne pas procréer pendant au moins 3 mois après la dernière dose prise et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'initier le traitement (voir rubrique 4.6).

Excipients à effet notoire

Sodium

Ce médicament contient 55,2 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 2,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

Polysorbate 80

Ce médicament contient 3 mg de polysorbate 80 pour chaque mL de solution reconstituée. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Les polysorbates peuvent avoir un effet cardiovasculaire (hypotension/dépression cardiaque). Afin de minimiser le risque d'effets cardiovasculaires, une réduction du débit de perfusion doit être envisagée. Le potentiel du polysorbate à provoquer un allongement de l'intervalle QT et des torsades de pointes doit être pris en compte lors d'une utilisation concomitante avec des médicaments qui allongent l'intervalle QT/QTc ou chez les patients atteints d'un syndrome congénital.

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

Dans une autre étude de phase I, l'administration simultanée de TMZ et de ranitidine ne modifie pas l'absorption du TMZ ou l'exposition à son métabolite actif le monométhyl triazénoimidazole carboxamide (MTIC).

Selon une analyse pharmacocinétique de population lors des essais de phase II, l'administration concomitante de dexaméthasone, de prochlorpérazine, de phénytoïne, de carbamazépine, d'ondansétron, d'antagonistes des récepteurs H_2 ou de phénobarbital ne modifie pas la clairance du TMZ. L'administration concomitante d'acide valproïque a été associée à une diminution faible mais statistiquement significative de la clairance du TMZ.

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet du TMZ sur le métabolisme ou l'élimination d'autres médicaments. Cependant, comme le TMZ ne subit pas de métabolisme hépatique et présente une faible liaison aux protéines plasmatiques, il ne devrait pas affecter les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments (voir rubrique 5.2).

L'utilisation de TMZ en association avec d'autres agents myélosuppresseurs est susceptible d'accroître le risque de myélosuppression.

Population pédiatrique

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée chez la femme enceinte. Lors des études précliniques conduites chez le rat et le lapin ayant reçu une dose de 150 mg/m^2 de TMZ, des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus ont été démontrés (voir rubrique 5.3). Temodal ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Si l'administration est envisagée pendant la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si TMZ est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par TMZ.

Fertilité

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse lorsqu'elles reçoivent TMZ et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.

Fertilité masculine

TMZ peut avoir des effets génotoxiques. Par conséquent, les hommes traités par ce dernier doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces et il leur est conseillé de ne pas procréer pendant au moins 3 mois après avoir reçu la dernière dose et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'initier le traitement, compte tenu de la possibilité d'infertilité irréversible due à la thérapie avec le TMZ.

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

TMZ a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines en raison de la fatigue et de la somnolence (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Expérience issue d'essai clinique réalisé avec les gélules

Chez les patients traités avec TMZ dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées, vomissements, constipation, anorexie, céphalées, fatigue, convulsions et rash. La plupart des effets indésirables hématologiques ont été rapportés fréquemment ; la fréquence des anomalies des paramètres biologiques de Grade 3-4 est mentionnée après le tableau 4.

Chez les patients présentant un gliome en récidive ou progression, les nausées (43 %) et les vomissements (36 %) ont été généralement de Grade 1 ou 2 (0 à 5 épisodes de vomissements par 24 heures) et ont disparu spontanément, ou ont été rapidement contrôlés par un traitement anti-émétique standard. L'incidence des nausées et vomissements sévères a été de 4 %.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés depuis la commercialisation de TMZ sont listés dans le tableau 4. Ces effets sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au

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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Infections et infestations	
Fréquent :	Infections, zona, pharyngite[a], candidose orale
Peu fréquent:	Infection opportuniste (incluant PPC), sepsis[†], méningo-encéphalite herpétique[†], infection à CMV, réactivation du CMV, virus de l'hépatite B[†], herpès simplex, réactivation d'une infection, infection des plaies, gastro-entérite[b]
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent :	Syndrome myélodysplasique (SMD), tumeurs malignes secondaires, incluant la leucémie myéloïde
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	Neutropénie fébrile, neutropénie, thrombocytopénie, lymphopénie, leucopénie, anémie
Peu fréquent:	Pancytopénie prolongée, anémie aplasique[†], pancytopénie, pétéchie
Affections du système immunitaire	
Fréquent :	Réaction allergique
Peu fréquent :	Anaphylaxie
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Syndrome cushingoïde[c]
Peu fréquent :	Diabète insipide
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hyperglycémie
Peu fréquent:	Hypokaliémie, augmentation des phosphatases alkalines
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Agitation, amnésie, dépression, anxiété, confusion, insomnie
Peu fréquent :	Trouble du comportement, instabilité émotionnelle, hallucination, apathie
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Convulsions, hémiparésie, aphasie/dysphasie, céphalée
Fréquent :	Ataxie, trouble de l'équilibre, altération de la cognition, concentration altérée, baisse de conscience, étourdissements, hypoesthésie, troubles de la mémoire, troubles neurologiques, neuropathie[d], paresthésie, somnolence, trouble de la parole, altération du goût, tremblements
Peu fréquent :	Etat de mal épileptique, hémiplégie, trouble extrapyramidal, parosmie, anomalie de la démarche, hyperesthésie, trouble sensoriel, coordination anormale
Affections oculaires	
Fréquent:	Hémianopsie, vision floue, trouble de la vision[e], défaut du champ visuel, diplopie, douleur oculaire
Peu fréquent :	Acuité visuelle réduite, sécheresse oculaire

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Surdité[f], vertige, acouphène, douleur à l'oreille[g]
Peu fréquent :	Baisse de l'audition, hyperacousie, otite moyenne
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Palpitation
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hémorragie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, hypertension
Peu fréquent :	Hémorragie cérébrale, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Pneumonie, dyspnée, sinusite, bronchite, toux, infection des voies aériennes hautes
Peu fréquent :	Insuffisance respiratoire[†], pneumopathies/pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée, constipation, nausées, vomissements
Fréquent :	Stomatite, douleur abdominale[h], dyspepsie, dysphagie
Peu fréquent :	Distension abdominale, incontinence fécale, troubles gastro-intestinaux, hémorroïdes, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Insuffisance hépatique[†], atteinte hépatique, hépatite, cholestase, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Rash, alopécie
Fréquent :	Erythème, sécheresse cutanée, prurit
Peu frequent :	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, angioedème, érythème multiforme, érythrodermie, exfoliation cutanée, réaction de photosensibilité, urticaire, exanthème, dermatite, transpiration accrue, pigmentation anormale
Fréquence indéterminée :	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent :	Myopathie, faiblesse musculaire, arthralgie, douleur dorsale, douleur musculosquelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Miction fréquente, incontinence urinaire
Peu fréquent :	Dysurie
Affections des organs de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	Hémorragie vaginale, ménorragie, aménorrhée, vaginite, douleur mammaire, impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Fatigue
Fréquent :	Fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, malaise, douleur, oedème, œdème périphérique[i]

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Peu fréquent :	Aggravation de l'état, raideur, œdème de la face, décoloration de la langue, soif, trouble dentaire
Investigations	
Fréquent :	Augmentation des enzymes hépatiques[j], perte de poids, prise de poids
Peu fréquent :	Augmentation des gamma-glutamyltransférase
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent :	Lésions radiques[k]

[a] Y compris pharyngite, rhinopharyngite, pharyngite à streptocoques
[b] Y compris gastro-entérite, gastro-entérite virale
[c] Y compris syndrome cushingoïde, syndrome de Cushing
[d] Y compris neuropathie, neuropathie périphérique, polyneuropathie, neuropathie sensitive périphérique, neuropathie motrice périphérique
[e] Y compris déficience visuelle, affections oculaires
[f] Y compris surdité, surdité bilatérale, surdité neurosensorielle, surdité unilatérale
[g] Y compris douleur à l'oreille, gêne au niveau de l'oreille
[h] Y compris douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, gêne abdominale
[i] Y compris œdème périphérique, gonflement périphérique
[j] Y compris augmentation des tests de la fonction hépatique, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des enzymes hépatiques
[k] Y compris lésion radique, lésion radique cutanée
[†] Y compris des cas d'issue fatale

Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Résultats de laboratoire

Une myélosuppression (neutropénie et thrombocytopénie), connue comme étant la toxicité dose-limitante de la plupart des agents cytotoxiques, y compris le TMZ, a été observée. Parmi les anomalies de laboratoire associées à des événements indésirables apparues au cours de la phase concomitante et de monothérapie, les anomalies de neutrophiles de Grade 3 ou 4 incluant les événements neutropéniques étaient observés chez 8 % des patients. Les anomalies de Grades 3 ou 4 des thrombocytes, incluant les événements de thrombocytopénie ont été observées chez 14 % des patients qui recevaient TMZ.

Gliome malin en récidive ou progression

Résultats de laboratoire

Une thrombocytopénie et une neutropénie de Grade 3 ou 4 sont survenues respectivement chez 19 % et 17 %, des patients traités pour gliome malin. Cela a entraîné une hospitalisation et/ou un arrêt de TMZ respectivement chez 8 % et 4 % des patients. La myélosuppression était prévisible (habituellement lors des premiers cycles de traitement, avec un nadir entre le Jour 21 et le Jour 28), et rapidement réversible, généralement en 1 - 2 semaines. Il n'a pas été observé de myélosuppression cumulative. La présence de thrombocytopénie peut augmenter le risque de saignements, et la présence de neutropénie ou de leucopénie peut augmenter le risque d'infection.

Genre

Dans une analyse pharmacocinétique de population d'un essai clinique, il y a eu 101 femmes et 169 hommes pour qui les taux de nadir des neutrophiles étaient disponibles et 110 femmes et 174 hommes pour qui les taux de nadir des plaquettes étaient disponibles. Il y a eu des taux supérieurs de neutropénie de Grade 4 (PNN < 0,5 x 10^9/l), 12 % *vs* 5 %, et de thrombocytopénie (< 20 x 10^9/l), 9 % *vs* 3 %, chez les femmes *vs* chez les hommes durant le premier cycle du traitement. Dans une série de 400 sujets ayant un gliome en récidive, une neutropénie de Grade 4 est survenue chez 8 % des femmes *vs* 4 % des hommes et une thrombocytopénie de Grade 4 chez 8 % des femmes *vs* 3 % des hommes durant le premier cycle du traitement. Dans une étude de 288 sujets avec un glioblastome

multiforme nouvellement diagnostiqué, une neutropénie de Grade 4 survenait chez 3 % des femmes *vs* 0 % des hommes et une thrombocytopénie de Grade 4 chez 1 % des femmes *vs* 0 % des hommes durant le premier cycle du traitement.

Population pédiatrique

TMZ par voie orale a été étudié chez des enfants (3-18 ans) atteints d'un gliome du tronc cérébral en récidive ou d'un astrocytome de haut grade en récidive, administré quotidiennement pendant 5 jours consécutifs tous les 28 jours. Bien que les données soient limitées, la tolérance attendue chez les enfants devrait être similaire à celle de chez l'adulte. La sécurité de TMZ chez les enfants de moins de 3 ans n'a pas été établie.

Expérience issue d'essai clinique avec l'IV

Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion délivre une dose de TMZ équivalente à celle des gélules de Temodal et entraîne également une exposition similaire au TMZ et à son métabolite actif MTIC (voir rubrique 5.2). Les effets indésirables rapportés au cours des deux études avec la formulation IV (n=35) mais non rapportées dans les études utilisant Temodal gélules, étaient les réactions liées au site de perfusion : douleur, irritation, prurit, sensation de chaleur, gonflement, et érythème, ainsi qu'hématome.

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

Les doses de 500, 750, 1 000 et 1 250 mg/m^2 (dose totale par cycle de 5 jours) ont été évaluées cliniquement chez les patients. La toxicité dose-limitante a été la toxicité hématologique et était rapportée avec toute dose mais attendue pour être plus sévère aux doses supérieures. Un surdosage de 10 000 mg (dose totale pour un seul cycle sur 5 jours) a été constaté chez un patient et les effets indésirables rapportés étaient pancytopénie, pyrexie, défaillance de multiples organes et décès. Chez des patients ayant pris la dose recommandée pendant plus de 5 jours de traitement (jusqu'à 64 jours) les effets indésirables incluaient une aplasie médullaire, avec ou sans infection, dans certains cas sévère et prolongée, pouvant entraîner un décès. En cas de surdosage, un bilan hématologique est nécessaire. Des soins intensifs doivent être mis en place si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques – Autres agents alkylants, code ATC : L01AX03

Mécanisme d'action

Le témozolomide est un dérivé triazène, qui subit une conversion chimique rapide à pH physiologique en monomethyl triazénoimidazole carboxamide actif (MTIC). La cytotoxicité du MTIC est vraisemblablement due principalement à une alkylation de la guanine en position O^6 et à une alkylation supplémentaire en position N^7. Les lésions cytotoxiques qui sont développées par la suite sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé.

Efficacité et sécurité clinique

Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Un total de 573 patients ont été randomisés pour recevoir soit, TMZ + RT (n=287) soit RT seule (n=286). Les patients dans le bras TMZ + RT ont reçu le TMZ concomitant (75 mg/m²) une fois par jour, en commençant le premier jour de la radiothérapie jusqu'au dernier jour de la RT, pendant 42 jours (avec un maximum de 49 jours). Ceci a été suivi de TMZ en monothérapie (150 - 200 mg/m²) les Jours 1 - 5 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à 6 cycles, commençant 4 semaines après la fin de la radiothérapie. Les patients dans le bras contrôle ont reçu seulement de la RT. La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPC) a été exigée pendant le traitement par RT et TMZ associés.

Le TMZ a été administré comme traitement d'entretien dans la phase de suivi chez 161 des 282 patients (57 %) dans le bras radiothérapie seule, et 62 des 277 patients (22 %) dans le bras TMZ + RT.

Le hazard ratio (HR) pour la survie globale était 1,59 (95 % IC pour HR = 1,33 – 1,91) avec un log-rank p < 0,0001 en faveur du bras TMZ. La probabilité estimée de survie à 2 ans ou plus (26 % vs 10 %) est plus importante pour le bras RT + TMZ. L'addition de TMZ de manière concomitante à la RT, suivie de TMZ en monothérapie dans le traitement des patients avec un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué a démontré une amélioration de la survie globale (SG) statistiquement significative comparée à la RT seule (Figure 1).

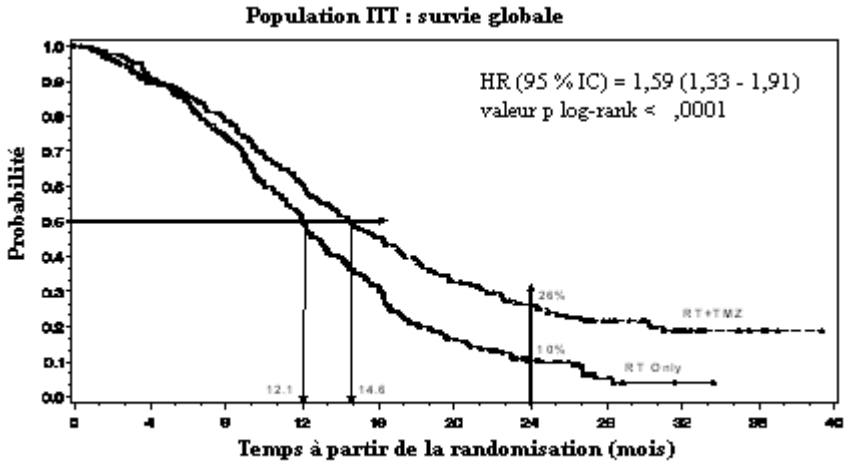

Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population Intent-to-Treat)

Les résultats de l'étude n'étaient pas cohérents dans le sous-groupe de patients avec un faible « performance status » (OMS, PS=2, n=70), où la survie globale et le temps de progression étaient similaires dans les deux bras. Cependant, aucun risque inacceptable ne semble avoir été décelé dans ce groupe de patients.

Gliome malin en progression ou récidive

Les données d'efficacité clinique chez les patients atteints de glioblastome multiforme (indice de performance Karnofsky [IPK] ≥ 70), en progression ou récidivant après une chirurgie et une RT, proviennent de deux essais cliniques avec TMZ par voie orale. L'un était un essai non comparatif chez 138 patients (29 % avaient reçu une chimiothérapie préalable), et l'autre était un essai randomisé contrôlé contre référence active comparant TMZ *vs* procarbazine, chez un total de 225 patients (67 % avaient reçu une chimiothérapie préalable à base de nitrosourée). Dans les deux essais, le critère d'évaluation principal était la survie sans progression (SSP) définie par Imagerie de Résonnance Médicale (IRM) ou une aggravation neurologique. Dans l'essai non comparatif, la SSP à 6 mois était

de 19 %, la survie médiane sans progression était de 2,1 mois, et la survie médiane globale de 5,4 mois. Le taux de réponse objective (TRO) défini par des IRM était de 8 %.

Dans l'essai randomisé contrôlé contre référence active, la SSP à 6 mois était significativement plus importante pour le TMZ que pour la procarbazine (21 % *vs* 8 %, respectivement– Chi^2 : p = 0,008) avec une SSP médiane de 2,89 et 1,88 mois respectivement (log-rank p = 0,0063). La survie médiane était de 7,34 et 5,66 mois respectivement pour le TMZ et la procarbazine (log-rank p = 0,33). A 6 mois, le pourcentage des patients survivants était significativement plus élevé dans le bras TMZ (60 %) comparé au bras procarbazine (44 %) (Chi^2 : p = 0,019). Chez les patients préalablement traités par chimiothérapie, un bénéfice a été noté pour ceux ayant un IPK ≥ 80.

Les données sur la durée jusqu'à aggravation de l'état neurologique comme celles sur la durée jusqu'à aggravation de l'indice de performance (Diminution jusqu'à un IPK < 70 ou diminution d'au moins 30 points) étaient en faveur du TMZ par rapport à la procarbazine. Les temps médians jusqu'à progression pour ces critères d'évaluation sont plus longs pour le TMZ que pour la procarbazine, entre 0,7 et 2,1 mois (log-rank p = < 0,01 à 0,03).

Astrocytome anaplasique en récidive

Lors d'un essai de phase II prospectif, multicentrique évaluant la sécurité et l'efficacité du TMZ oral dans le traitement des patients atteints d'astrocytome anaplasique en première rechute, la SSP à 6 mois était de 46 %. La médiane de la SSP était de 5,4 mois. La médiane de la survie globale était de 14,6 mois. Le taux de réponse, basé sur une revue centralisée, était de 35 % (13 RC et 43 RP) sur la population en intention de traiter (ITT) n=162. Chez 43 patients la stabilité de la maladie a été rapportée. La survie sans événement à 6 mois pour la population en intention de traiter était de 44 % avec une médiane de survie sans événement de 4,6 mois, ce qui était similaire aux résultats de survie sans progression. Pour la population histologiquement éligible, les résultats d'efficacité étaient similaires. L'obtention d'une réponse radiologique objective ou le maintien d'une stabilisation sans progression était fortement associé à une qualité de vie maintenue ou améliorée.

Population pédiatrique

TMZ oral a été étudié chez les enfants (3-18 ans) atteints d'un gliome du tronc cérébral en récidive ou d'un astrocytome de haut grade en récidive, administré quotidiennement pendant 5 jours tous les 28 jours. La tolérance au TMZ était similaire à celle de l'adulte.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le TMZ est spontanément hydrolysé au pH physiologique, principalement en son métabolite actif, 3-méthyl-(triazen-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC). Le MTIC est spontanément hydrolysé en 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC), un intermédiaire connu dans la biosynthèse de la purine et de l'acide nucléique, et en méthylhydrazine, métabolite actif alkylant supposé. Il semble que la cytotoxicité du MTIC soit principalement due à l'alkylation de l'ADN essentiellement aux positions O^6 et N^7 de la guanine. Concernant l'ASC du TMZ, l'exposition aux MTIC et AIC est ~ 2,4 % et 23 %, respectivement. *In vivo*, le $t_{1/2}$ du MTIC était similaire à celui du TMZ, 1,8 heures.

Dans une étude de bioéquivalence en ouvert, en crossover et en situation bilatérale portant sur la pharmacocinétique du TMZ par voie orale et par voie intraveineuse chez des patients présentant des tumeurs malignes primaires du SNC, Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion administré sur une durée de 90 minutes a été bioéquivalent en terme de C_{max} et d'ASC pour le TMZ et le MTIC en comparaison à Temodal en gélules administrés à la dose de 150 mg/m^2. Les valeurs moyennes de la C_{max} pour le TMZ et le MTIC étaient respectivement de 7,4 µg/ml et 320 ng/ml 90 minutes après la perfusion intraveineuse. Les valeurs moyennes de l'ASC ($0 \rightarrow \infty$) pour le TMZ et le MTIC étaient respectivement de 25 µg•h/ml et de 1 004 ng•h/ml.

Absorption

Après administration orale chez l'adulte, le TMZ est rapidement absorbé avec des pics de concentration observés parfois dès 20 minutes après administration (temps moyen compris entre 0,5 et 1,5 heures). Après administration orale de TMZ marqué au ^{14}C, l'excrétion fécale moyenne de ^{14}C dans les 7 jours suivant l'administration était de 0,8 %, signe d'une absorption complète.

Distribution

Le TMZ est faiblement lié aux protéines plasmatiques (10 à 20 %) et par conséquent, est peu susceptible d'interagir avec des produits très fortement liés aux protéines.

Les études cliniques utilisant la technique de TEP (Tomographie par Emission de Positrons) et les données précliniques suggèrent que le TMZ traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique et se retrouve dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). La pénétration dans le LCR a été confirmée chez un patient ; sur la base de l'ASC du TMZ l'exposition du LCR était approximativement 30 % de celle du plasma, ce qui est cohérent avec les données chez l'animal.

Elimination

La demi-vie plasmatique ($t_{½}$) est approximativement de 1,8 heures. La voie principale d'élimination du ^{14}C est la voie rénale. Après administration orale, environ 5 à 10 % de la dose sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures, et le reste est excrété sous forme d'acide témozolomide, de 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) ou de métabolites polaires non identifiés.

L'augmentation des concentrations plasmatiques est dose-dépendante. La clairance plasmatique, le volume de distribution et la demi-vie sont indépendants de la dose.

Populations spéciales

L'analyse des paramètres pharmacocinétiques de population du TMZ a montré que la clairance plasmatique du TMZ est indépendante de l'âge, de la fonction rénale ou de la consommation de tabac. Dans une autre étude pharmacocinétique, les profils pharmacocinétiques plasmatiques des patients atteints d'insuffisance hépatique faible à modérée étaient identiques à ceux observés chez les patients dont la fonction hépatique était normale.

Les enfants ont présenté une ASC plus élevée que les adultes ; cependant, la dose maximale tolérée (DMT) était de 1 000 mg/m^2 par cycle de traitement à la fois chez l'enfant et chez l'adulte.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à cycle unique (5 jours de traitement, 23 jours sans traitement), à 3 et 6 cycles ont été réalisées chez le rat et le chien. Les principales cibles de la toxicité ont été la moelle osseuse, le système lymphoréticulaire, les testicules et le tractus gastro-intestinal et, pour des doses plus fortes, létales chez 60 % à 100 % des rats et des chiens testés, une dégénérescence rétinienne est survenue. La plupart des phénomènes toxiques ont été réversibles, à l'exception des effets secondaires sur le système de reproduction mâle et de la dégénérescence rétinienne. Cependant, comme les doses impliquées dans cette dégénérescence appartiennent à un intervalle de doses létales et qu'aucun effet semblable n'a été observé lors des études cliniques, ce résultat n'a pas de signification clinique.

Le TMZ est un agent alkylant embryotoxique, tératogène et génotoxique. Le TMZ est plus toxique chez le rat et le chien que chez l'homme, et la dose thérapeutique est proche de la dose létale minimale chez le rat et le chien. Les diminutions dose-dépendantes du nombre des leucocytes et des plaquettes apparaissent comme des indicateurs sensibles de la toxicité. Différents types de néoplasmes ont été observés lors de l'étude de toxicité après 6 cycles de traitement chez le rat, dont carcinome mammaire, kérato-acanthome cutané et adénome baso-cellulaire alors qu'aucune tumeur, ni aucun changement prénéoplasique n'a été observé au cours des études chez le chien. Le rat semble être particulièrement

sensible aux effets oncogènes du TMZ, avec l'apparition des premières tumeurs dans les 3 mois suivant le début du traitement. La période de latence est très courte, même pour un agent alkylant.

Les résultats des tests d'Ames/salmonella et d'aberration chromosomique sur lymphocyte humain démontrent l'existence d'un potentiel mutagène.

La formulation par voie intraveineuse a provoqué des irritations locales au site d'injection à la fois chez le lapin et chez le rat. Cette irritation était transitoire et non associée à une lésion durable des tissus.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Mannitol (E421)
Thréonine
Polysorbate 80
Citrate de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique concentré (pour ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

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

6.3 Durée de conservation

Flacon fermé : 4 ans

Solution reconstituée : Après reconstitution, la stabilité chimique et physique de la solution en cours d'utilisation a été démontrée pendant 14 heures à 25°C, durée de perfusion comprise.
D'un point de vue microbiologique, ce produit doit être utilisé extemporanément. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et les conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas excéder 24 heures entre 2 et 8°C, à moins que la reconstitution ne soit effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (2°C à 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre transparent de type I fermés par un bouchon en caoutchouc bromobutyl et un sertissage en aluminium recouvert d'une capsule flip-off de couleur pêche. Chaque flacon contient 100 mg de TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml est présenté en boîte de un flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Des précautions doivent être prises lors de la manipulation de Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion. Le port de gants est requis et des conditions d'asepsie sont nécessaires. En cas de contact avec Temodal 2,5 mg/ml avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement et abondamment à l'eau et au savon.

Chaque flacon doit être reconstitué avec 41 ml d'eau stérile pour injection. La solution obtenue contient 2,5 mg/ml de TMZ. Les flacons doivent être tournés doucement et ne doivent pas être secoués. La solution doit être inspectée et tout flacon contenant des particules visibles ne doit pas être utilisé. Un volume jusqu'à 40 ml de la solution reconstituée devra être prélevé selon la dose totale prescrite et sera versé dans une poche vide pour perfusion de 250 ml (PVC ou polyoléfine). Le tube de la pompe devra être raccordé à la poche, le tube devra être purgé puis capuchonné. Temodal 2,5 mg/ml doit être administré par perfusion intraveineuse **uniquement** sur une durée de 90 minutes.

Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion peut être administré dans la même ligne de perfusion qu'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Il est incompatible avec des solutions de glucose.
En l'absence de données supplémentaires, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou perfusé simultanément par la même ligne de perfusion.

Ce médicament est à usage unique seulement. 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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/98/096/023

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

Date de première autorisation : 26 janvier 1999.
Date de dernier renouvellement : 17 décembre 2008.

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 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

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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 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 (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs 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)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape est importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CONTENANT 5 OU 20 GÉLULES DE TEMODAL 5 mg INDIVIDUELLEMENT SCELLEES DANS DES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temodal 5 mg, gélules
témozolomide

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

Chaque gélule contient 5 mg de témozolomide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Se référer à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 gélules en sachets-dose
20 gélules en sachets-dose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants, de préférence dans un endroit fermé à clé. L'ingestion accidentelle peut être mortelle pour les enfants.

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

Cytotoxique
Ne pas ouvrir, écraser ou mâcher les gélules, les avaler entières. Si une gélule est détériorée, éviter tout contact avec la peau, les yeux ou le nez.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30ºC.

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/98/096/024 (5 gélules)
EU/1/98/096/025 (20 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Temodal 5 mg

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CONTENANT 5 OU 20 GÉLULES DE TEMODAL 20 mg INDIVIDUELLEMENT SCELLÉES DANS DES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temodal 20 mg, gélules
témozolomide

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

Chaque gélule contient 20 mg de témozolomide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Se référer à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 gélules en sachets-dose
20 gélules en sachets-dose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants, de préférence dans un endroit fermé à clé. L'ingestion accidentelle peut être mortelle pour les enfants.

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

Cytotoxique
Ne pas ouvrir, écraser ou mâcher les gélules, les avaler entières. Si une gélule est détériorée, éviter tout contact avec la peau, les yeux ou le nez.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30ºC.

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/98/096/013 (5 gélules)
EU/1/98/096/014 (20 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Temodal 20 mg

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CONTENANT 5 OU 20 GÉLULES DE TEMODAL 100 mg INDIVIDUELLEMENT SCELLÉES DANS DES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temodal 100 mg, gélules
témozolomide

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

Chaque gélule contient 100 mg de témozolomide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Se référer à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 gélules en sachets-dose
20 gélules en sachets-dose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants, de préférence dans un endroit fermé à clé. L'ingestion accidentelle peut être mortelle pour les enfants.

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

Cytotoxique
Ne pas ouvrir, écraser ou mâcher les gélules, les avaler entières. Si une gélule est détériorée, éviter tout contact avec la peau, les yeux ou le nez.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30ºC.

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/98/096/015 (5 gélules)
EU/1/98/096/016 (20 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Temodal 100 mg

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CONTENANT 5 OU 20 GÉLULES DE TEMODAL 140 mg INDIVIDUELLEMENT SCELLÉES DANS DES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temodal 140 mg, gélules
témozolomide

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

Chaque gélule contient 140 mg de témozolomide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Se référer à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 gélules en sachets-dose
20 gélules en sachets-dose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants, de préférence dans un endroit fermé à clé. L'ingestion accidentelle peut être mortelle pour les enfants.

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

Cytotoxique
Ne pas ouvrir, écraser ou mâcher les gélules, les avaler entières. Si une gélule est détériorée, éviter tout contact avec la peau, les yeux ou le nez.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30ºC.

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/98/096/017 (5 gélules)
EU/1/98/096/018 (20 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Temodal 140 mg

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CONTENANT 5 OU 20 GÉLULES DE TEMODAL 180 mg INDIVIDUELLEMENT SCELLEES DANS DES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temodal 180 mg, gélules
témozolomide

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

Chaque gélule contient 180 mg de témozolomide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Se référer à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 gélules en sachets-dose
20 gélules en sachets-dose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants, de préférence dans un endroit fermé à clé. L'ingestion accidentelle peut être mortelle pour les enfants.

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

Cytotoxique
Ne pas ouvrir, écraser ou mâcher les gélules, les avaler entières. Si une gélule est détériorée, éviter tout contact avec la peau, les yeux ou le nez.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30ºC.

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/98/096/019 (5 gélules)
EU/1/98/096/020 (20 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Temodal 180 mg

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 DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI CONTENANT 5 OU 20 GÉLULES DE TEMODAL 250 mg INDIVIDUELLEMENT SCELLÉES DANS DES SACHETS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temodal 250 mg, gélules
témozolomide

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

Chaque gélule contient 250 mg de témozolomide

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose. Se référer à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5 gélules en sachets-dose
20 gélules en sachets-dose

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants, de préférence dans un endroit fermé à clé. L'ingestion accidentelle peut être mortelle pour les enfants.

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

Cytotoxique
Ne pas ouvrir, écraser ou mâcher les gélules, les avaler entières. Si une gélule est détériorée, éviter tout contact avec la peau, les yeux ou le nez.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 30ºC.

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/98/096/021 (5 gélules)
EU/1/98/096/022 (20 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Temodal 250 mg

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

SACHET CONTENANT 1 GÉLULE DE TEMODAL 5 mg

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

Temodal 5 mg, gélules
temozolomide
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 gélule

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET CONTENANT 1 GÉLULE DE TEMODAL 20 mg

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

Temodal 20 mg, gélules
temozolomide
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 gélule

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET CONTENANT 1 GÉLULE DE TEMODAL 100 mg

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

Temodal 100 mg, gélules
temozolomide
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 gélule

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET CONTENANT 1 GÉLULE DE TEMODAL 140 mg

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

Temodal 140 mg, gélules
temozolomide
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 gélule

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET CONTENANT 1 GÉLULE DE TEMODAL 180 mg

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

Temodal 180 mg, gélules
temozolomide
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 gélule

6. AUTRES

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

SACHET CONTENANT 1 GÉLULE DE TEMODAL 250 mg

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

Temodal 250 mg, gélules
temozolomide
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 gélule

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temodal 2,5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
témozolomide

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

Chaque flacon contient 100 mg de témozolomide.
Après reconstitution, 1 ml de la solution pour perfusion contient 2,5 mg de témozolomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : mannitol (E421), thréonine, polysorbate 80, citrate de sodium et acide chlorhydrique concentré pour ajustement du pH.
Pour le sodium et le polysorbate 80, se référer à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion
1 flacon 100 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse uniquement.
Pour un usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ETRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE 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
Eviter tout contact avec la peau, les yeux ou le nez.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Après reconstitution, utiliser à 25°C la solution dans les 14 heures qui suivent, durée de perfusion comprise.

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

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

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/98/096/023

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 LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temodal 2,5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
témozolomide

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

Chaque flacon contient 100 mg de témozolomide.
Après reconstitution, 1 ml de la solution pour perfusion contient 2,5 mg.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Mannitol (E421), thréonine, polysorbate 80, citrate de sodium et acide chlorhydrique.
Pour le sodium et le polysorbate 80, se référer à la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution pour perfusion
100 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie intraveineuse.
Usage unique seulement.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ETRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE 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
Eviter tout contact avec la peau, les yeux, le nez.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Après reconstitution, utiliser à 25°C la solution dans les 14 heures qui suivent, durée de perfusion comprise.

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

Eliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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

EU/1/98/096/023

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNEES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Temodal 5 mg, gélules
Temodal 20 mg, gélules
Temodal 100 mg, gélules
Temodal 140 mg, gélules
Temodal 180 mg, gélules
Temodal 250 mg, gélules
témozolomide (temozolomide)

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- 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. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

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

1. Qu'est-ce que Temodal et dans quel cas est-il utilisé ?

Temodal contient une substance active appelée témozolomide. Ce médicament est un agent antitumoral.

Temodal est utilisé pour le traitement de formes particulières de tumeurs cérébrales :
- chez les adultes atteints de glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué. Temodal est tout d'abord utilisé en association avec la radiothérapie (traitement en phase concomitante) puis seul (traitement en phase de monothérapie).
- chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et chez les patients adultes atteints de gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique. Temodal est utilisé pour ces tumeurs si ces dernières réapparaissent ou s'aggravent après un traitement standard.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Temodal ?

Ne prenez jamais Temodal
- si vous êtes allergique au témozolomide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez eu une réaction allergique à la dacarbazine (un médicament anticancéreux parfois appelé DTIC). Les signes de réaction allergique incluent une sensation de démangeaison, un essoufflement ou sifflement, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.
- si certains types de cellules sanguines sont sévèrement diminuées (myélosuppression), comme le taux de globules blancs ou le taux de plaquettes. Ces cellules du sang sont importantes pour combattre l'infection et pour une bonne coagulation du sang. Votre médecin contrôlera votre sang afin d'être sûr que vous avez suffisamment de ces cellules avant de débuter le traitement.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Temodal,
- car vous devrez être surveillé avec attention pour détecter le développement d'une forme grave d'infection pulmonaire appelée pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPC). Si vous êtes un patient nouvellement diagnostiqué (glioblastome multiforme), vous pouvez recevoir Temodal pendant 42 jours en association avec de la radiothérapie. Dans ce cas, votre médecin vous prescrira également un médicament pour aider à prévenir ce type de pneumonie (PPC).
- si vous avez eu ou pourriez avoir actuellement une infection par le virus de l'hépatite B. En effet Temodal pourrait rendre cette hépatite B de nouveau active, potentiellement d'évolution fatale dans certains cas. Avant de commencer le traitement, vous serez soigneusement examiné par votre médecin à la recherche de signes de cette infection.
- si vous avez un faible taux de globules rouges (anémie), de globules blancs et de plaquettes, ou des troubles de la coagulation sanguine avant de débuter le traitement, ou si vous les développez lors du traitement. Votre médecin peut décider de diminuer la dose, d'interrompre, d'arrêter ou de changer votre traitement. Vous pouvez également avoir besoin d'autres traitements. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement par Temodal. Vous serez soumis à de fréquentes prises de sang durant le traitement afin de surveiller les effets indésirables de Temodal sur les cellules sanguines.
- car vous pouvez avoir un faible risque de modification des cellules sanguines, incluant la leucémie.
- si vous avez des nausées (sensation d'avoir envie de vomir) et/ou vomissez ce qui correspond à des effets indésirables très fréquents de Temodal (voir rubrique 4), votre médecin peut vous prescrire un médicament (un anti-vomitif) aidant à prévenir les vomissements.
  Si vous vomissez fréquemment avant ou pendant votre traitement, demandez conseil à votre médecin sur le meilleur moment pour prendre Temodal jusqu'à contrôler vos vomissements. Si vous vomissez après avoir pris votre traitement, ne prenez pas une deuxième dose le même jour.
- si vous développez de la fièvre ou les symptômes d'une infection contactez votre médecin immédiatement.
- si vous avez plus de 70 ans, vous pouvez être plus sujet aux infections, aux contusions ou aux saignements.
- si vous avez des troubles du foie ou du rein, votre dose de Temodal peut avoir besoin d'être ajustée.

Enfants et adolescents
Ce médicament ne doit pas être donné aux enfants âgés de moins de 3 ans car cela n'a pas été étudié. On dispose de peu d'informations sur Temodal chez les patients de plus de 3 ans.

Autres médicaments et Temodal
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité
Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. En effet, vous ne devez pas être traitée par Temodal pendant une grossesse à moins que votre médecin ne vous l'indique clairement.

Des mesures de contraception efficaces doivent être prises pour les patientes susceptibles de devenir enceinte pendant le traitement par Temodal et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.

Vous devez arrêter d'allaiter lorsque vous êtes traitée par Temodal.

Fertilité masculine
Temodal peut causer une infertilité permanente. Les patients de sexe masculin doivent utiliser des mesures de contraception efficaces et ne pas procréer pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de se renseigner sur la conservation du sperme avant de débuter le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vous pouvez vous sentir fatigué ou somnolent avec Temodal. Dans ce cas, attendez de voir comment ce médicament vous affecte avant de conduire un véhicule ou monter à vélo ou d'utiliser un outil ou une machine (voir rubrique 4).

Temodal contient du lactose
Ce médicament contient du lactose (un type de sucre). Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

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

3. Comment prendre Temodal ?

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, en cas de doute.

Posologie et durée de traitement

Votre médecin calculera votre dose de Temodal. Celle-ci est déterminée en fonction de votre surface corporelle (taille et poids) et si vous avez une tumeur récidivante et avez eu antérieurement un traitement par chimiothérapie.
Il peut vous prescrire d'autres traitements (anti-vomitifs) à prendre avant et/ou après avoir pris Temodal pour éviter ou contrôler les nausées et vomissements.

Patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué :
Si vous êtes un patient nouvellement diagnostiqué, le traitement se déroulera en deux phases :
- tout d'abord le traitement associé avec la radiothérapie (phase concomitante)
- suivi du traitement par Temodal seul (phase de monothérapie).

Durant la phase concomitante, votre médecin débutera Temodal à la dose de 75 mg/m^2 (dose usuelle). Vous prendrez cette dose chaque jour pendant 42 jours (jusqu'à 49 jours) en association avec la radiothérapie. Selon votre numération sanguine et la façon dont vous tolérez votre médicament pendant la phase concomitante, la prise de la dose de Temodal peut être retardée ou arrêtée définitivement.
Une fois la radiothérapie terminée, vous interromprez votre traitement pendant 4 semaines. Cela permettra à votre corps de se régénérer.
Puis, vous commencerez la phase de monothérapie.

Durant la phase de monothérapie, la dose et la manière dont vous prenez Temodal seront différentes. Votre médecin calculera votre dose exacte. Il peut y avoir jusqu'à 6 périodes (cycles) de traitement. Chacune d'elles dure 28 jours. Vous prendrez votre nouvelle dose de Temodal seul une fois par jour pendant les cinq premiers jours (« jours de prise ») de chaque cycle. La dose initiale sera de 150 mg/m^2. Puis vous aurez 23 jours sans Temodal. Ceci complète le cycle de traitement de 28 jours. Après le Jour 28, le cycle suivant commence. Vous prendrez à nouveau Temodal une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans Temodal. Selon votre numération sanguine et la façon dont vous tolérez votre médicament pendant chaque cycle de traitement, la dose de Temodal peut être ajustée, retardée ou arrêtée définitivement.

Patients atteints de tumeurs ayant réapparu ou s'étant aggravées (gliome malin, tel que le glioblastome multiforme ou l'astrocytome anaplasique), prenant Temodal seul :

Le cycle de traitement par Temodal comprend 28 jours.
Vous prendrez Temodal seul une fois par jour pendant les 5 premiers jours. Cette dose quotidienne dépendra du fait que vous ayez reçu ou non une chimiothérapie antérieure.

Si vous n'avez pas été traité préalablement par chimiothérapie, votre première dose de Temodal sera de 200 mg/m^2 une fois par jour pendant les 5 premiers jours. Si vous avez été préalablement traité par chimiothérapie, votre première dose de Temodal sera de 150 mg/m^2 une fois par jour pendant les 5 premiers jours.
Puis, vous aurez 23 jours sans Temodal. Ceci complète le cycle de traitement de 28 jours.

Après le Jour 28, le cycle suivant commence. Vous prendrez à nouveau Temodal une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans Temodal.

Avant chaque nouveau cycle de traitement, votre sang sera analysé afin de voir si la dose de Temodal a besoin d'être ajustée. Selon vos résultats d'analyse de sang, votre médecin peut ajuster votre dose pour le cycle suivant.

Comment prendre Temodal

Prenez votre dose prescrite de Temodal une fois par jour, de préférence à la même heure chaque jour.

Prenez les gélules l'estomac vide ; par exemple, au moins une heure avant de prendre votre petit-déjeuner. Avaler la(les) gélule(s) entières avec un verre d'eau. N'ouvrez pas, n'écrasez pas ou ne mâchez pas les gélules. Si la gélule est détériorée, éviter tout contact de la poudre avec la peau, les yeux ou le nez. Si vous en mettez accidentellement dans les yeux ou le nez, rincez la zone concernée avec de l'eau.
En fonction de la dose prescrite, vous pouvez avoir à prendre en même temps plus d'une gélule, parfois avec des dosages différents (contenu en substance active, en mg). La couleur de la coiffe de la gélule est différente pour chaque dosage (voir dans le tableau ci-dessous).

Dosage	Couleur de la coiffe
Temodal **5 mg** gélules	verte
Temodal **20 mg** gélules	jaune
Temodal **100 mg** gélules	rose
Temodal **140 mg** gélules	bleue
Temodal **180 mg** gélules	orange
Temodal **250 mg** gélules	blanche

Vous devez être certain d'avoir compris et de vous rappeler exactement des informations suivantes :
- combien de gélules de chaque dosage vous avez besoin de prendre par jour. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de l'inscrire (avec la couleur).
- quels jours sont vos jours de prise.

Revoyez la dose avec votre médecin à chaque fois que vous commencez un nouveau cycle, puisqu'elle peut être différente de celle du dernier cycle.

Respectez toujours la posologie indiquée par votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Les erreurs sur la façon de prendre votre traitement pourraient avoir des conséquences sérieuses pour votre santé.

Si vous avez pris plus de Temodal que vous n'auriez dû
Si vous prenez accidentellement plus de Temodal gélules que la quantité prescrite, contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou infirmier/ère.

Si vous oubliez de prendre Temodal
Prenez la dose oubliée dès que possible au cours de la même journée. Si une journée entière s'est écoulée, demandez conseil à votre médecin. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre à moins que votre médecin ne vous dise de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

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.

Informez **immédiatement** votre médecin si vous avez un des effets indésirables suivants :
- une réaction allergique (hypersensibilité) sévère (urticaire, sifflement ou toute autre difficulté respiratoire),
- un saignement non contrôlé,
- des convulsions,
- de la fièvre,
- des frissons,
- un mal de tête sévère persistant.

Le traitement par Temodal peut provoquer une diminution du nombre de certaines cellules sanguines. Cela peut provoquer une augmentation des contusions ou des saignements, une anémie (une diminution du nombre de globules rouges), de la fièvre, et une diminution de la résistance aux infections. La diminution du taux de cellules sanguines est habituellement passagère. Dans certains cas, elle peut être prolongée et peut mener à une forme très sévère d'anémie (anémie aplasique). Votre médecin surveillera régulièrement vos paramètres sanguins pour déterminer tout changement, et décidera si un traitement spécifique est nécessaire. Dans certains cas, votre dose de Temodal sera diminuée ou le traitement arrêté.

D'autres effets indésirables rapportés sont énumérés ci-dessous :

Les effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) sont :
- perte d'appétit, difficulté à parler, mal de tête
- vomissements, nausées, diarrhée, constipation
- rash, perte de cheveux
- fatigue

Les effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) sont :
- infections, infections orales
- réduction du nombre de cellules sanguines (neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie)
- réaction allergique
- augmentation du sucre dans le sang
- troubles de la mémoire, dépression, anxiété, confusion, incapacité à s'endormir ou à rester endormi
- troubles de la coordination et de l'équilibre
- difficulté à se concentrer, modification de l'état mental ou de la vigilance, troubles de la mémoire
- étourdissements, sensations altérées, sensation de fourmillements, secousse, goût anormal
- perte partielle de la vision, vision anormale, vision double, yeux douloureux
- surdité, bourdonnements dans les oreilles, mal d'oreille
- caillot de sang dans les poumons ou dans les jambes, hypertension
- pneumonie, souffle court, bronchite, toux, inflammation de vos sinus
- douleur abdominale ou à l'estomac, gêne gastrique/brûlure d'estomac, difficulté à avaler
- peau sèche, démangeaisons
- troubles musculaires, faiblesse musculaire, courbatures et douleurs musculaires
- articulations douloureuses, douleur dorsale
- miction fréquente, difficulté à se retenir d'uriner
- fièvre, symptômes pseudo-grippaux, douleur, sensation de malaise, un rhume ou la grippe

- rétention d'eau, jambes gonflées
- élévation des enzymes du foie
- perte de poids, prise de poids
- lésion liée à l'irradiation

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) sont :
- infections cérébrales (méningo-encéphalite herpétique) ayant parfois entraîné une issue fatale
- infections des plaies
- infections à cytomégalovirus nouvelles ou réactivées
- infections par le virus de l'hépatite B réactivées
- cancers secondaires incluant une leucémie
- diminution des taux de cellules sanguines (pancytopénie, anémie, leucopénie)
- taches rouges sous la peau
- diabète insipide (les symptômes incluent une production importante d'urine et une sensation de soif), faible taux de potassium dans le sang
- troubles de l'humeur, hallucinations
- paralysie partielle, modification de votre odorat
- baisse d'audition, infection de l'oreille moyenne
- palpitations (quand vous sentez votre coeur battre), bouffées de chaleur
- estomac gonflé, difficulté à contrôler votre transit intestinal, hémorroïdes, bouche sèche
- hépatite et atteinte du foie (incluant des insuffisances hépatiques fatales), cholestase, augmentation de la bilirubine
- cloques sur le corps ou dans la bouche, peau qui pèle, éruption cutanée, rougeurs de la peau avec sensations douloureuses, rash sévère avec œdème cutané (y compris sur la paume des mains et la plante des pieds)
- sensibilité accrue de la peau au soleil, urticaire, transpiration accrue, modification de la couleur de la peau
- difficulté à uriner
- saignement vaginal, irritation vaginale, menstruations absentes ou abondantes, douleur mammaire, impuissance sexuelle
- frissons, gonflement du visage, décoloration de la langue, soif, troubles dentaires
- yeux secs

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 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 Temodal

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants, de préférence dans un endroit fermé à clé. Une ingestion accidentelle peut être mortelle pour les enfants.

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

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Prévenez votre pharmacien si vous constatez un changement dans l'apparence des gélules.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Temodal

La substance active est le témozolomide.

Temodal 5 mg gélules : Chaque gélule contient 5 mg de témozolomide.
Temodal 20 mg gélules : Chaque gélule contient 20 mg de témozolomide.
Temodal 100 mg gélules : Chaque gélule contient 100 mg de témozolomide.
Temodal 140 mg gélules : Chaque gélule contient 140 mg de témozolomide.
Temodal 180 mg gélules : Chaque gélule contient 180 mg de témozolomide.
Temodal 250 mg gélules : Chaque gélule contient 250 mg de témozolomide.

Les autres composants sont :
contenu de la gélule :
lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique type A, acide tartarique, acide stéarique (voir rubrique 2 « Temodal contient du lactose »).
parois de la gélule :
Temodal 5 mg gélules : gélatine, dioxyde de titane (E171), lauryl sulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E172), carmin indigo (E132).
Temodal 20 mg gélules : gélatine, dioxyde de titane (E171), lauryl sulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E172).
Temodal 100 mg gélules : gélatine, dioxyde de titane (E171), lauryl sulfate de sodium, oxyde de fer rouge (E172).
Temodal 140 mg gélules : gélatine, dioxyde de titane (E171), lauryl sulfate de sodium, carmin indigo (E132).
Temodal 180 mg gélules : gélatine, dioxyde de titane (E171), lauryl sulfate de sodium, oxyde de fer jaune (E172) et oxyde de fer rouge (E172).
Temodal 250 mg gélules : gélatine, dioxyde de titane (E171), lauryl sulfate de sodium.
encre de marquage :
gomme laque, propylène glycol (E 1520), eau purifiée, hydroxide d'ammonium, hydroxide de potassium, et oxyde de fer noir (E172).

Qu'est-ce que Temodal et contenu de l'emballage extérieur

Les gélules de *Temodal 5 mg* ont un corps opaque blanc, une coiffe opaque verte, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 5 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.
Les gélules de *Temodal 20 mg* ont un corps opaque blanc, une coiffe opaque jaune, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 20 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.
Les gélules de *Temodal 100 mg* ont un corps opaque blanc, une coiffe opaque rose, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 100 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.
Les gélules de *Temodal 140 mg* ont un corps opaque blanc, une coiffe bleue, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 140 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.
Les gélules de *Temodal 180 mg* ont un corps opaque blanc, une coiffe opaque orange, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 180 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.
Les gélules de *Temodal 250 mg* ont un corps et une coiffe opaques blancs, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TEMODAL ». Le corps est marqué avec « 250 mg », le logo Schering-Plough et deux rayures.

Les gélules destinées à la voie orale se présentent en étui en carton contenant 5 ou 20 gélules, individuellement scellées dans des sachets-dose.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Fabricant
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

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

Notice : information de l'utilisateur

Temodal 2,5 mg/ml, poudre pour solution pour perfusion
témozolomide

Veuillez 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, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice :

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

1. Qu'est-ce que Temodal et dans quel cas est-il utilisé ?

Temodal contient une substance active appelée témozolomide. Ce médicament est un agent antitumoral.

Temodal est utilisé pour le traitement de formes particulières de tumeurs cérébrales :
- chez les adultes atteints de glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué. Temodal est tout d'abord utilisé en association avec la radiothérapie (traitement en phase concomitante) puis seul (traitement en phase de monothérapie).
- chez les enfants âgés de 3 ans et plus, et chez les patients adultes atteints de gliome malin, tel que glioblastome multiforme ou astrocytome anaplasique. Temodal est utilisé pour ces tumeurs si ces dernières réapparaissent ou s'aggravent après un traitement standard.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Temodal ?

N'utilisez jamais Temodal
- si vous êtes allergique au témozolomide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez eu une réaction allergique à la dacarbazine (un médicament anticancéreux parfois appelé DTIC). Les signes de réaction allergique incluent une sensation de démangeaison, un essoufflement ou sifflement, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.
- si certains types de cellules sanguines sont sévèrement diminuées (myélosuppression), comme le taux de globules blancs ou le taux de plaquettes. Ces cellules du sang sont importantes pour combattre l'infection et pour une bonne coagulation du sang. Votre médecin contrôlera votre sang afin d'être sûr que vous avez suffisamment de ces cellules avant de débuter le traitement.

Avertissements et précautions
Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Temodal,
- car vous devrez être surveillé avec attention pour détecter le développement d'une forme grave d'infection pulmonaire appelée pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPC). Si vous êtes un patient nouvellement diagnostiqué (glioblastome multiforme), vous pouvez recevoir Temodal pendant 42 jours en association avec de la radiothérapie. Dans ce cas, votre médecin vous prescrira également un médicament pour aider à prévenir ce type de pneumonie (PPC).

- si vous avez eu ou pourriez avoir actuellement une infection par le virus de l'hépatite B. En effet Temodal pourrait rendre cette hépatite B de nouveau active, potentiellement d'évolution fatale dans certains cas. Avant de commencer le traitement, vous serez soigneusement examiné par votre médecin à la recherche de signes de cette infection.
- si vous avez un faible taux de globules rouges (anémie), de globules blancs et de plaquettes, ou des troubles de la coagulation sanguine avant de débuter le traitement, ou si vous les développez lors du traitement. Votre médecin peut décider de diminuer la dose, d'interrompre, d'arrêter ou de changer votre traitement. Vous pouvez également avoir besoin d'autres traitements. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement par Temodal. Vous serez soumis à de fréquentes prises de sang durant le traitement afin de surveiller les effets indésirables de Temodal sur les cellules sanguines.
- car vous pouvez avoir un faible risque de modification des cellules sanguines, incluant la leucémie.
- si vous avez des nausées (sensation d'avoir envie de vomir) et/ou vomissez ce qui correspond à des effets indésirables très fréquents de Temodal (voir rubrique 4), votre médecin peut vous prescrire un médicament (un anti-vomitif) aidant à prévenir les vomissements.
- si vous développez de la fièvre ou les symptômes d'une infection contactez votre médecin immédiatement.
- si vous avez plus de 70 ans, vous pouvez être plus sujet aux infections, aux contusions ou aux saignements.
- si vous avez des troubles du foie ou du rein, votre dose de Temodal peut avoir besoin d'être ajustée.

Enfants et adolescents
Ce médicament ne doit pas être donné aux enfants âgés de moins de 3 ans car cela n'a pas été étudié. On dispose de peu d'informations sur Temodal chez les patients de plus de 3 ans.

Autres médicaments et Temodal
Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité
Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament. En effet, vous ne devez pas être traitée par Temodal pendant une grossesse à moins que votre médecin ne vous l'indique clairement.

Des mesures de contraception efficaces doivent être prises pour les patientes susceptibles de devenir enceinte pendant le traitement par Temodal et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.

Vous devez arrêter d'allaiter lorsque vous êtes traitée par Temodal.

Fertilité masculine
Temodal peut causer une infertilité permanente. Les patients de sexe masculin doivent utiliser des mesures de contraception efficaces et ne pas procréer pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de se renseigner sur la conservation du sperme avant de débuter le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
Vous pouvez vous sentir fatigué ou somnolent avec Temodal. Dans ce cas, attendez de voir comment ce médicament vous affecte avant de conduire un véhicule ou monter à vélo ou d'utiliser un outil ou une machine (voir rubrique 4).

Temodal contient du sodium
Ce médicament contient 55,2 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon. Cela équivaut à 2,8 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Temodal contient du polysorbate 80
Ce médicament contient 3 mg de polysorbate 80 pour chaque mL de solution reconstituée. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez des allergies connues. Les polysorbates peuvent avoir un effet sur votre cœur et votre circulation sanguine (par exemple, un rythme cardiaque irrégulier ou anormal, ou une pression artérielle basse).

3. Comment utiliser Temodal ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien, en cas de doute.

Votre médecin calculera votre dose de Temodal. Celle-ci est déterminée en fonction de votre surface corporelle (taille et poids) et si vous avez une tumeur récidivante et avez eu antérieurement un traitement par chimiothérapie.
Il peut vous prescrire d'autres traitements (anti-vomitifs) à prendre avant et/ou après avoir reçu Temodal pour éviter ou contrôler les nausées et vomissements.

Patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué :
Si vous êtes un patient nouvellement diagnostiqué, le traitement se déroulera en deux phases :
- tout d'abord le traitement associé avec la radiothérapie (phase concomitante)
- suivi du traitement par Temodal seul (phase de monothérapie).

Durant la phase concomitante, votre médecin débutera Temodal à la dose de 75 mg/m^2 (dose usuelle). Vous recevrez cette dose chaque jour pendant 42 jours (jusqu'à 49 jours) en association avec la radiothérapie. Selon votre numération sanguine et la façon dont vous tolérez votre médicament pendant la phase concomitante, la prise de la dose de Temodal peut être retardée ou arrêtée définitivement.
Une fois la radiothérapie terminée, vous interromprez votre traitement pendant 4 semaines. Cela permettra à votre corps de se régénérer.
Puis, vous commencerez la phase de monothérapie.

Durant la phase de monothérapie, la dose et la manière dont vous recevez Temodal seront différentes pendant cette phase. Votre médecin calculera votre dose exacte.
Il peut y avoir jusqu'à 6 périodes (cycles) de traitement. Chacune d'elles dure 28 jours.
Vous recevrez votre nouvelle dose de Temodal seul une fois par jour pendant les cinq premiers jours de chaque cycle. La dose initiale sera de 150 mg/m^2. Puis vous aurez 23 jours sans Temodal. Ceci complète le cycle de traitement de 28 jours.
Après le Jour 28, le cycle suivant commence. Vous recevrez à nouveau Temodal une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans Temodal.
Selon votre numération sanguine et la façon dont vous tolérez votre médicament pendant chaque cycle de traitement, la dose de Temodal peut être ajustée, retardée ou arrêtée définitivement.

Patients atteints de tumeurs ayant réapparu ou s'étant aggravées (gliome malin, tel que le glioblastome multiforme ou l'astrocytome anaplasique) recevant Temodal seul :

Le cycle de traitement par Temodal comprend 28 jours.

Vous recevrez Temodal seul une fois par jour pendant les 5 premiers jours. Cette dose quotidienne dépendra du fait que vous ayez reçu ou non une chimiothérapie antérieure.
Si vous n'avez pas été traité préalablement par chimiothérapie, votre première dose de Temodal sera de 200 mg/m^2 une fois par jour pendant les 5 premiers jours. Si vous avez été préalablement traité par chimiothérapie, votre première dose de Temodal sera de 150 mg/m^2 une fois par jour pendant les 5 premiers jours.

Puis, vous aurez 23 jours sans Temodal. Ceci complète le cycle de traitement de 28 jours.

Après le Jour 28, le cycle suivant commence. Vous recevrez à nouveau Temodal une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans Temodal.

Avant chaque nouveau cycle de traitement, votre sang sera analysé afin de voir si la dose de Temodal a besoin d'être ajustée. Selon vos résultats d'analyse de sang, votre médecin peut ajuster votre dose pour le cycle suivant.

Comment Temodal est administré
Temodal vous sera administré par votre médecin via un goutte-à-goutte dans une veine (perfusion intraveineuse), seulement pendant environ 90 minutes. Aucun site de perfusion autre que la veine n'est acceptable.

Si vous avez utilisé plus de Temodal que vous n'auriez dû
Votre médicament vous est administré par un professionnel de santé. Il est ainsi peu probable que vous receviez plus de Temodal que vous ne devriez. Cependant, si cela se produit, le médecin ou l'infirmier/ère vous traitera en conséquence.
Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

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.

Informez **immédiatement** votre médecin si vous avez un des effets indésirables suivants :
- une réaction allergique (hypersensibilité) sévère (urticaire, sifflement ou toute autre difficulté respiratoire),
- un saignement non contrôlé,
- des convulsions,
- de la fièvre,
- des frissons,
- un mal de tête sévère persistant.

Le traitement par Temodal peut provoquer une diminution du nombre de certaines cellules sanguines. Cela peut provoquer une augmentation des contusions ou des saignements, une anémie (une diminution du nombre de globules rouges), de la fièvre, et une diminution de la résistance aux infections. La diminution du taux de cellules sanguines est habituellement passagère. Dans certains cas, elle peut être prolongée et peut mener à une forme très sévère d'anémie (anémie aplasique). Votre médecin surveillera régulièrement vos paramètres sanguins pour déterminer tout changement, et décidera si un traitement spécifique est nécessaire. Dans certains cas, votre dose de Temodal sera diminuée ou le traitement arrêté.

D'autres effets indésirables rapportés sont énumérés ci-dessous :

Les effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) sont :
- perte d'appétit, difficulté à parler, mal de tête
- vomissements, nausées, diarrhée, constipation
- rash, perte de cheveux
- fatigue

Les effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) sont :
- infections, infections orales
- réduction du nombre de cellules sanguines (neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie)
- réaction allergique
- augmentation du sucre dans le sang

- troubles de la mémoire, dépression, anxiété, confusion, incapacité à s'endormir ou à rester endormi
- troubles de la coordination et de l'équilibre
- difficulté à se concentrer, modification de l'état mental ou de la vigilance, troubles de la mémoire
- étourdissements, sensations altérées, sensation de fourmillements, secousse, goût anormal
- perte partielle de la vision, vision anormale, vision double, yeux douloureux
- surdité, bourdonnements dans les oreilles, mal d'oreille
- caillot de sang dans les poumons ou dans les jambes, hypertension
- pneumonie, souffle court, bronchite, toux, inflammation de vos sinus
- douleur abdominale ou à l'estomac, gêne gastrique/brûlure d'estomac, difficulté à avaler
- peau sèche, démangeaisons
- troubles musculaires, faiblesse musculaire, courbatures et douleurs musculaires
- articulations douloureuses, douleur dorsale
- miction fréquente, difficulté à se retenir d'uriner
- fièvre, symptômes pseudo-grippaux, douleur, sensation de malaise, un rhume ou la grippe
- rétention d'eau, jambes gonflées
- élévation des enzymes du foie
- perte de poids, prise de poids
- lésion liée à l'irradiation

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) sont :
- infections cérébrales (méningo-encéphalite herpétique) ayant parfois entraîné une issue fatale
- infections des plaies
- infections à cytomégalovirus nouvelles ou réactivées
- infections par le virus de l'hépatite B réactivées
- cancers secondaires incluant une leucémie
- diminution des taux de cellules sanguines (pancytopénie, anémie, leucopénie)
- taches rouges sous la peau
- diabète insipide (les symptômes incluent une production importante d'urine et une sensation de soif), faible taux de potassium dans le sang
- troubles de l'humeur, hallucinations
- paralysie partielle, modification de votre odorat
- baisse d'audition, infection de l'oreille moyenne
- palpitations (quand vous sentez votre coeur battre), bouffées de chaleur
- estomac gonflé, difficulté à contrôler votre transit intestinal, hémorroïdes, bouche sèche
- hépatite et atteinte du foie (incluant des insuffisances hépatiques fatales), cholestase, augmentation de la bilirubine
- cloques sur le corps ou dans la bouche, peau qui pèle, éruption cutanée, rougeurs de la peau avec sensations douloureuses, rash sévère avec œdème cutané (y compris sur la paume des mains et la plante des pieds)
- sensibilité accrue de la peau au soleil, urticaire, transpiration accrue, modification de la couleur de la peau
- difficulté à uriner
- saignement vaginal, irritation vaginale, menstruations absentes ou abondantes, douleur mammaire, impuissance sexuelle
- frissons, gonflement du visage, décoloration de la langue, soif, troubles dentaires
- yeux secs

Temodal poudre pour solution pour perfusion
En plus des effets indésirables listés ci-dessous, les effets indésirables pouvant survenir pendant l'utilisation de Temodal poudre pour solution pour perfusion sont les suivants : douleur, irritation, démangeaison, chaleur, gonflement ou rougeur au site d'injection ; également contusions (hématomes).

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 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 Temodal

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 l'étiquette et la boîte. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (2°C à 8°C).

Une fois votre médicament préparé pour la perfusion (reconstitué), la solution peut être conservée à température ambiante (25°C) jusqu'à 14 heures, durée de perfusion comprise.
La solution reconstituée ne doit pas être utilisée si une décoloration ou la présence de particules est observée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Temodal

La substance active est le témozolomide. Chaque flacon contient 100 mg de témozolomide. Après reconstitution, chaque ml de la solution pour perfusion contient 2,5 mg de témozolomide.

Les autres composants sont le mannitol (E421), la thréonine, le polysorbate 80, le citrate de sodium (pour ajustement du pH) et l'acide chlorhydrique concentré (pour ajustement du pH) (voir rubrique 2).

Qu'est-ce que Temodal et contenu de l'emballage extérieur

La poudre pour solution pour perfusion est une poudre de couleur blanche. Temodal est disponible en flacons de verre, fermés par un bouchon en caoutchouc butyl et un sertissage en aluminium recouvert d'une capsule flip-off.
Chaque boîte contient un flacon de 100 mg de témozolomide.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

Fabricant
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgique

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Pays-Bas

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
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est .

Autres sources d'informations

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 :

Des précautions doivent être prises lors de la manipulation de Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion. Le port de gants est requis et des conditions d'asepsie sont nécessaires. En cas de contact de Temodal 2,5 mg/ml avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement et abondamment à l'eau et au savon.

Chaque flacon doit être reconstitué avec 41 ml d'eau stérile pour injection. La solution obtenue contient 2,5 mg/ml de TMZ. Les flacons doivent être tournés doucement et ne doivent pas être secoués. La solution doit être inspectée et tout flacon contenant des particules visibles ne doit pas être utilisé. Le produit reconstitué doit être utilisé dans les 14 heures qui suivent, durée de perfusion comprise.

Un volume jusqu'à 40 ml de la solution reconstituée devra être prélevé selon la dose totale prescrite et sera versé dans une poche vide pour perfusion de 250 ml (PVC ou polyoléfine). Le tube de la pompe devra être raccordé à la poche, le tube devra être purgé puis capuchonné. Temodal 2,5 mg/ml doit être administré par perfusion intraveineuse **uniquement** sur une durée de 90 minutes.

Temodal 2,5 mg/ml poudre pour solution pour perfusion peut être administré dans la même ligne de perfusion qu'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %. Il est incompatible avec des solutions de glucose.

En l'absence de données supplémentaires, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou perfusé simultanément par la même ligne de perfusion.

Ce médicament est à usage unique seulement. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.