

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Témozolomide Sandoz 5 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 5 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 168 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules ont un corps blanc, une coiffe verte, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ ». Le corps est marqué avec « 5 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 15,8 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Témozolomide Sandoz 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 récurrence ou une progression après un traitement standard.

4.2 Posologie et mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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

Témozolomide Sandoz 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/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 satisfaites :

- taux absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicité non hématologique selon la classification « Common Toxicity Criteria » (CTC) $\leq$ 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.

<i>Tableau 1. Interruption temporaire ou arrêt définitif du traitement par TMZ pendant la phase concomitante par radiothérapie et TMZ</i>		
Toxicité	Interruption temporaire du TMZ ^a	Arrêt définitif du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	$\geq 0,5$ et $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Taux de plaquettes	≥ 10 et $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$; taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicité non hématologique CTC $\leq$ 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 absolu de neutrophiles est $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et le taux de plaquettes est $\geq 100 \times 10^9/l$. 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.

<i>Tableau 2. Différents niveaux de dose de TMZ pour le traitement en monothérapie</i>		
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

<i>Tableau 3. Diminution de dose de TMZ ou arrêt pendant le traitement en monothérapie</i>		
Toxicité	Diminution de TMZ d'un niveau de dose ^a	Arrêt du TMZ
Taux absolu de neutrophiles	$< 1,0 \times 10^9/l$	Voir annotation b
Taux de plaquettes	$< 50 \times 10^9/l$	Voir annotation b
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopecie, 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 dose-1 (100 mg/m^2) provoque toujours une toxicité inacceptable
- la même toxicité non hématologique Grade 3 (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements) se reproduit après réduction de posologie.

Patients adultes et enfants âgés de 3 ans ou plus atteints de 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 âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du TMZ étaient comparables chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux atteints d'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 thrombocytopénie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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 (p. ex. pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) et réactivation d'infections (p. ex. VHB, 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.

Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

Dans un essai pilote les patients ayant reçu TMZ de manière concomitante à la radiothérapie sur un schéma 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-elle requise pour tous les patients recevant TMZ de manière concomitante avec la radiothérapie pour les 42 jours de traitement (avec un maximum de 49 jours) quel que 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 combinaison avec la dexaméthasone ou d'autres stéroïdes.

HBV

La réactivation d'une hépatite due au virus de l'hépatite B (VHB), dans certains cas d'issue fatale, a été rapportée. Il convient de consulter un médecin spécialisé dans les maladies hépatiques avant l'instauration de tout traitement chez les patients ayant une sérologie positive pour le virus de l'hépatite B (y compris en cas de maladie aiguë). Pendant le traitement, les patients devront faire l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge appropriées.

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 à 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 pancytopenie prolongée pouvant entraîner une aplasie médullaire 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 aplasie médullaire, y compris carbamazépine, phénytoïne et sulfaméthoxazole/triméthoprim, complique l'évaluation. Avant administration, les paramètres biologiques doivent être les suivants : taux absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$. Si le taux absolu de neutrophiles 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.

Hommes traités

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. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. 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, Témzolomide Sandoz 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/m² de TMZ, des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus ont été démontrés (voir rubrique 5.3). Témzolomide Sandoz 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, 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 récurrence 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; 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.

<i>Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide</i>	
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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
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 alcalines
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
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Palpitation
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hémorragie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, hypertension
Peu fréquent :	Hémorragie cérébrale, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Pneumonie, dyspnée, sinusite, bronchite, toux, infection des voies aériennes hautes
Peu fréquent :	Insuffisance respiratoire ^f , 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 ^f , atteinte hépatique, hépatite, cholestase, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Rash, alopecie
Fréquent :	Erythème, sécheresse cutanée, prurit
Peu fréquent :	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 organes 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, oedème périphérique
Peu fréquent :	Aggravation de l'état, raideur, oedème 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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

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 oedème 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 récidence 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 chez 8 % et 4 % des patients, respectivement. 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 (taux absolu de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, et de thrombocytopénie ($< 20 \times 10^9/l$), 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 récidence, 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 récurrence ou d'un astrocytome de haut grade en récurrence, 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/m² (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 réactions indésirables rapportées étaient pancytopenie, 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 dispensés 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 triazénoimidazole carboxamide (MTIC) actif. La cytotoxicité du MTIC est vraisemblablement due principalement à une alkylation de la guanine en position O⁶ et à une alkylation supplémentaire en position N⁷. Les lésions cytotoxiques qui sont développées par la suite sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé.

Efficacité et sécurité cliniques

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/m²) 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/m²) 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 nécessaire pendant le traitement par RT et TMZ associés.

Le TMZ a été administré comme traitement de rattrapage 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 logrank $p < 0,0001$ 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).

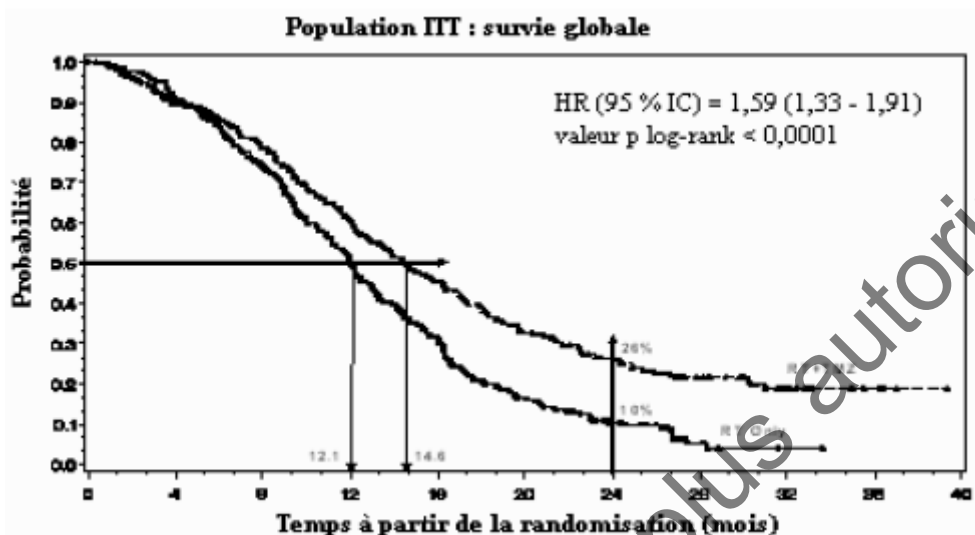


Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population Intent-to-Treat)

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 radiothérapie, 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 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 % et 8 %, respectivement – χ^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 $p = 0,33$). À 6 mois, le pourcentage des patients survivants était significativement plus élevé dans le bras TMZ (60 %) comparé au bras procarbazine (44 %) (χ^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 entre 0,7 et 2,1 mois (log rank $p = < 0,01$ à $0,03$) plus longs pour le TMZ que pour la procarbazine.

Astrocytome anaplasique en récurrence

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 récurrence ou d'un astrocytome de haut Grade en récurrence, 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 à pH physiologique, principalement en ses métabolites actifs, 3-méthyl-(triazén-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 O⁶ et N⁷ de la guanine. Concernant l'ASC du TMZ, l'exposition au MTIC et à l'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 moyens compris entre 0,5 et 1,5 heures). Après administration orale de TMZ marqué au ¹⁴C, l'excrétion fécale moyenne de ¹⁴C 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.

Élimination

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) est approximativement de 1,8 heures. La voie principale d'élimination du C¹⁴ 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 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 des patients atteints de dysfonctionnement 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/m² 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 effet mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Lactose anhydre,
Silice colloïdale anhydre,
Carboxyméthylamidon sodique type A,
Acide tartrique,
Acide stéarique.

Parois de la gélule :

Gélatine,
Dioxyde de titane (E171),
Oxyde de fer jaune (E172),
Carmin indigo (E132),
Eau.

Marquage :

Laque,

Oxyde de fer noir (E172).

Hydroxyde de potassium,

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine.

Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

Sachet

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

Flacons de verre teinté de type III munis de bouchons sécurité-enfant en polypropylène contenant 5 ou 20 gélules.

Les flacons contiennent un sachet de dessicant.

L'étui contient un flacon.

Sachet

Sachet polyester/aluminium/polyéthylène (PET/alu/PE).

Chaque sachet-dose contient une gélule.

Paquets de 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 Témzolomide Sandoz 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

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10

A-6250 Kundl

Autriche

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

EU/1/10/617/001

EU/1/10/617/002

EU/1/10/617/025

EU/1/10/617/026

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

Date de première autorisation : 15 mars 2010

Date du dernier renouvellement : 19 novembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Témozolomide Sandoz 20 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 20 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 14,6 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules ont un corps blanc, une coiffe jaune, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ ». Le corps est marqué avec « 20 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 11,4 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Témozolomide Sandoz 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 récurrence ou une progression après un traitement standard.

4.2 Posologie et mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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

Témozolomide Sandoz 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/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 satisfaites :

- taux absolu de neutrophiles (PNN) en valeur absolue $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicité non hématologique selon la classification « Common Toxicity Criteria » (CTC) $\leq$ Grade 1 (excepté pour l'alopecie, 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.

<i>Tableau 1. Interruption temporaire ou arrêt définitif du traitement par TMZ pendant la phase concomitante par radiothérapie et TMZ</i>		
Toxicité	Interruption temporaire du TMZ ^a	Arrêt définitif du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	$\geq 0,5$ et $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Taux de plaquettes	≥ 10 et $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopecie, 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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$; taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicité non hématologique CTC $\leq$ Grade 1 (excepté pour l'alopecie, 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'alopecie, les nausées et les vomissements), le taux absolu de neutrophiles est $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et le taux de plaquettes est $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 effectuées 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.

<i>Tableau 2. Différents niveaux de dose de TMZ pour le traitement en monothérapie</i>		
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

<i>Tableau 3. Diminution de dose de TMZ ou arrêt pendant le traitement en monothérapie</i>		
Toxicité	Diminution de TMZ d'un niveau de dose ^a	Arrêt du TMZ
Taux absolu de neutrophiles	< 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'alopecie, 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 dose-1 (100 mg/m²) provoque toujours une toxicité inacceptable
- la même toxicité non hématologique Grade 3 (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements) se reproduit après réduction de posologie.

Patients adultes et enfants âgés de 3 ans ou plus atteints de 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/m² 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/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 âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du TMZ étaient comparables chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux atteints d'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 thrombocytopénie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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 (p. ex. pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) et réactivation d'infections (p. ex. VHB, 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.

Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

Dans un essai pilote les patients ayant reçu TMZ de manière concomitante à la radiothérapie sur un schéma 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-elle requise pour tous les patients recevant TMZ de manière concomitante avec la radiothérapie pour les 42 jours de traitement (avec un maximum de 49 jours) quel que 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 combinaison avec la dexaméthasone ou d'autres stéroïdes.

HBV

La réactivation d'une hépatite due au virus de l'hépatite B (VHB), dans certains cas d'issue fatale, a été rapportée. Il convient de consulter un médecin spécialisé dans les maladies hépatiques avant l'instauration de tout traitement chez les patients ayant une sérologie positive pour le virus de l'hépatite B (y compris en cas de maladie aiguë). Pendant le traitement, les patients devront faire l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge appropriées.

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 à 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 pancytopenie prolongée pouvant entraîner une aplasie médullaire 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 aplasie médullaire, y compris carbamazépine, phénytoïne et sulfaméthoxazole/triméthoprim, complique l'évaluation. Avant administration, les paramètres biologiques doivent être les suivants : taux absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$. Si le taux absolu de neutrophiles 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.

Hommes traités

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. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. 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, Témzolomide Sandoz 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/m² de TMZ, des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus ont été démontrés (voir rubrique 5.3). Témzolomide Sandoz 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, 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 récurrence 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; 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.

<i>Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide</i>	
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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
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 alcalines
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
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Palpitation
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hémorragie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, hypertension
Peu fréquent :	Hémorragie cérébrale, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Pneumonie, dyspnée, sinusite, bronchite, toux, infection des voies aériennes hautes
Peu fréquent :	Insuffisance respiratoire ^f , 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 ^f , atteinte hépatique, hépatite, cholestase, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Rash, alopecie
Fréquent :	Erythème, sécheresse cutanée, prurit
Peu fréquent :	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 organes 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, oedème périphérique
Peu fréquent :	Aggravation de l'état, raideur, oedème 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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

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, g  ne au niveau de l'oreille

^h Y compris douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, g  ne abdominale

ⁱ Y compris o  d  me 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

^{à} 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 chez 8 % et 4 % des patients, respectivement. 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 (taux absolu de neutrophiles < 0,5 x 10⁹/l), 12 % vs 5 %, et de thrombocytopénie (< 20 x 10⁹/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 récurrence ou d'un astrocytome de haut grade en récurrence, 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/m² (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 réactions indésirables rapportées étaient pancytopenie, 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 dispensés 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 triazénoimidazole carboxamide (MTIC) actif. La cytotoxicité du MTIC est vraisemblablement due principalement à une alkylation de la guanine en position O⁶ et à une alkylation supplémentaire en position N⁷. Les lésions cytotoxiques qui sont développées par la suite sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé.

Efficacité et sécurité cliniques

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/m²) 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/m²) 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 nécessaire pendant le traitement par RT et TMZ associés.

Le TMZ a été administré comme traitement de rattrapage 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 logrank $p < 0,0001$ 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).

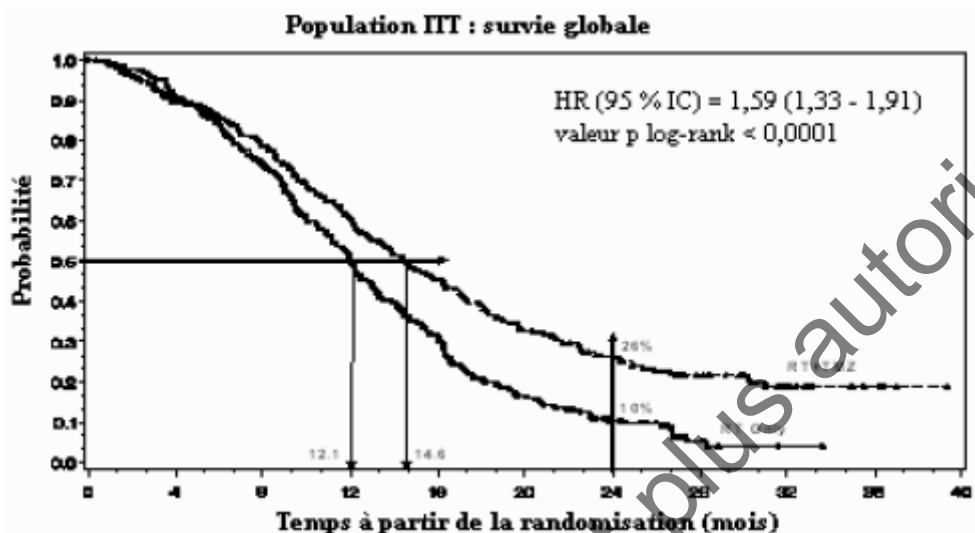


Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population Intent-to-Treat)

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 radiothérapie, 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 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 % et 8 %, respectivement – χ^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 %) (χ^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 entre 0,7 et 2,1 mois (log rank $p = < 0,01$ à $0,03$) plus longs pour le TMZ que pour la procarbazine.

Astrocytome anaplasique en récurrence

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 récurrence ou d'un astrocytome de haut Grade en récurrence, 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 à pH physiologique, principalement en ses métabolites actifs, 3-méthyl-(triazén-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 O⁶ et N⁷ de la guanine. Concernant l'ASC du TMZ, l'exposition au MTIC et à l'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 moyens compris entre 0,5 et 1,5 heures). Après administration orale de TMZ marqué au ¹⁴C, l'excrétion fécale moyenne de ¹⁴C 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.

Élimination

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) est approximativement de 1,8 heures. La voie principale d'élimination du C¹⁴ 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 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 des patients atteints de dysfonctionnement 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/m² 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 effet mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Lactose anhydre,
Silice colloïdale anhydre,
Carboxyméthylamidon sodique type A,
Acide tartrique,
Acide stéarique.

Parois de la gélule :

Gélatine,
Dioxyde de titane (E171),
Oxyde de fer jaune (E172),
Eau.

Marquage :

Laque,

Oxyde de fer noir (E172).

Hydroxyde de potassium,

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine.

Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

Sachet

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

Flacons de verre teinté de type III munis de bouchons sécurité-enfant en polypropylène contenant 5 ou 20 gélules.

Les flacons contiennent un sachet de dessicant.

L'étui contient un flacon.

Sachet

Sachet polyester/aluminium/polyéthylène (PET/alu/PE).

Chaque sachet-dose contient une gélule.

Paquets de 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 Témzolomide Sandoz 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

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10

A-6250 Kundl

Autriche

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

EU/1/10/617/005

EU/1/10/617/006

EU/1/10/617/027

EU/1/10/617/028

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

Date de première autorisation : 15 mars 2010

Date du dernier renouvellement : 19 novembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Témozolomide Sandoz 100 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 100 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 73 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules ont un corps blanc, une coiffe rose, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ ». Le corps est marqué avec « 100 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 15,8 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Témozolomide Sandoz 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 récurrence ou une progression après un traitement standard.

4.2 Posologie et mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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

Témozolomide Sandoz 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/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 satisfaites :

- taux absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicité non hématologique selon la classification « Common Toxicity Criteria » (CTC) $\leq$ 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.

<i>Tableau 1. Interruption temporaire ou arrêt définitif du traitement par TMZ pendant la phase concomitante par radiothérapie et TMZ</i>		
Toxicité	Interruption temporaire du TMZ ^a	Arrêt définitif du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	$\geq 0,5$ et $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Taux de plaquettes	≥ 10 et $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$; taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicité non hématologique CTC $\leq$ 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 absolu de neutrophiles est $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et le taux de plaquettes est $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 effectuées 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.

<i>Tableau 2. Différents niveaux de dose de TMZ pour le traitement en monothérapie</i>		
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

<i>Tableau 3. Diminution de dose de TMZ ou arrêt pendant le traitement en monothérapie</i>		
Toxicité	Diminution de TMZ d'un niveau de dose ^a	Arrêt du TMZ
Taux absolu de neutrophiles	< 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'alopecie, 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 dose-1 (100 mg/m²) provoque toujours une toxicité inacceptable
- la même toxicité non hématologique Grade 3 (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements) se reproduit après réduction de posologie.

Patients adultes et enfants âgés de 3 ans ou plus atteints de 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/m² 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/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 âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du TMZ étaient comparables chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux atteints d'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 thrombocytopénie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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 (p. ex. pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) et réactivation d'infections (p. ex. VHB, 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.

Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

Dans un essai pilote les patients ayant reçu TMZ de manière concomitante à la radiothérapie sur un schéma 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-elle requise pour tous les patients recevant TMZ de manière concomitante avec la radiothérapie pour les 42 jours de traitement (avec un maximum de 49 jours) quel que 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 combinaison avec la dexaméthasone ou d'autres stéroïdes.

HBV

La réactivation d'une hépatite due au virus de l'hépatite B (VHB), dans certains cas d'issue fatale, a été rapportée. Il convient de consulter un médecin spécialisé dans les maladies hépatiques avant l'instauration de tout traitement chez les patients ayant une sérologie positive pour le virus de l'hépatite B (y compris en cas de maladie aiguë). Pendant le traitement, les patients devront faire l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge appropriées.

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 à 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 pancytopenie prolongée pouvant entraîner une aplasie médullaire 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 aplasie médullaire, y compris carbamazépine, phénytoïne et sulfaméthoxazole/triméthoprim, complique l'évaluation. Avant administration, les paramètres biologiques doivent être les suivants : taux absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$. Si le taux absolu de neutrophiles 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.

Hommes traités

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. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. 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, Témzolomide Sandoz 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/m² de TMZ, des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus ont été démontrés (voir rubrique 5.3). Témzolomide Sandoz 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, 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 récurrence 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; 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.

<i>Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide</i>	
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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
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 alcalines
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
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Palpitation
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hémorragie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, hypertension
Peu fréquent :	Hémorragie cérébrale, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Pneumonie, dyspnée, sinusite, bronchite, toux, infection des voies aériennes hautes
Peu fréquent :	Insuffisance respiratoire ^f , 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 ^f , atteinte hépatique, hépatite, cholestase, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Rash, alopecie
Fréquent :	Erythème, sécheresse cutanée, prurit
Peu fréquent :	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 organes 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, oedème périphérique
Peu fréquent :	Aggravation de l'état, raideur, oedème 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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

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 oedème 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 récurrence 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 chez 8 % et 4 % des patients, respectivement. 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 (taux absolu de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, et de thrombocytopénie ($< 20 \times 10^9/l$), 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 récurrence, 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 récurrence ou d'un astrocytome de haut grade en récurrence, 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/m² (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 réactions indésirables rapportées étaient pancytopenie, 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 dispensés 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 triazénoimidazole carboxamide (MTIC) actif. La cytotoxicité du MTIC est vraisemblablement due principalement à une alkylation de la guanine en position O⁶ et à une alkylation supplémentaire en position N⁷. Les lésions cytotoxiques qui sont développées par la suite sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé.

Efficacité et sécurité cliniques

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/m²) 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/m²) 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 nécessaire pendant le traitement par RT et TMZ associés.

Le TMZ a été administré comme traitement de rattrapage 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 logrank $p < 0,0001$ 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).

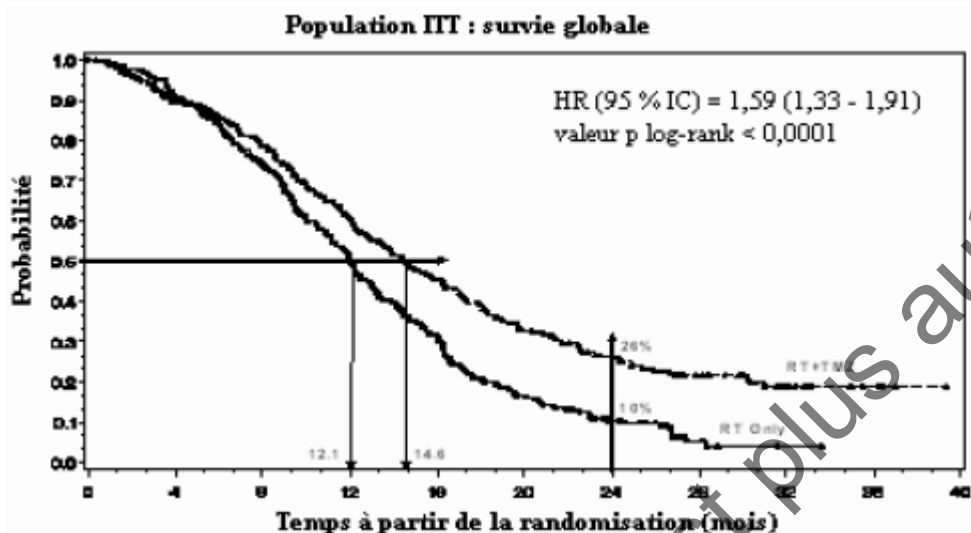


Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population Intent-to-Treat)

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 radiothérapie, 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 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 % et 8 %, respectivement – χ^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 %) (χ^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 entre 0,7 et 2,1 mois (log rank $p = < 0,01$ à $0,03$) plus longs pour le TMZ que pour la procarbazine.

Astrocytome anaplasique en récurrence

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 récurrence ou d'un astrocytome de haut Grade en récurrence, 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 à pH physiologique, principalement en ses métabolites actifs, 3-méthyl-(triazén-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 au MTIC et à l'AIC est $\sim 2,4$ % 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 moyens 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.

Élimination

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) 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 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 des patients atteints de dysfonctionnement 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/m² 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 préneoplasique 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 effet mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Lactose anhydre,
Silice colloïdale anhydre,
Carboxyméthylamidon sodique type A,
Acide tartrique,
Acide stéarique.

Parois de la gélule :

Gélatine,
Dioxyde de titane (E171),
Oxyde de fer rouge (E172),
Eau.

Marquage :

Laque,

Oxyde de fer noir (E172).

Hydroxyde de potassium,

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine.

Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

Sachet

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

Flacons de verre teinté de type III munis de bouchons sécurité-enfant en polypropylène contenant 5 ou 20 gélules.

Les flacons contiennent un sachet de dessicant.

L'étui contient un flacon.

Sachet

Sachet polyester/aluminium/polyéthylène (PET/alu/PE).

Chaque sachet-dose contient une gélule.

Paquets de 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 Témzolomide Sandoz 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

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10

A-6250 Kundl

Autriche

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

EU/1/10/617/009

EU/1/10/617/010

EU/1/10/617/029

EU/1/10/617/030

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

Date de première autorisation : 15 mars 2010

Date du dernier renouvellement : 19 novembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Témozolomide Sandoz 140 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 140 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 102,2 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules ont un corps blanc, une coiffe bleue transparente, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ ». Le corps est marqué avec « 140 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 19,3 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Témozolomide Sandoz 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 récurrence ou une progression après un traitement standard.

4.2 Posologie et mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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

Témozolomide Sandoz 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/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 satisfaites :

- taux absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicité non hématologique selon la classification « Common Toxicity Criteria » (CTC) $\leq$ 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.

<i>Tableau 1. Interruption temporaire ou arrêt définitif du traitement par TMZ pendant la phase concomitante par radiothérapie et TMZ</i>		
Toxicité	Interruption temporaire du TMZ ^a	Arrêt définitif du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	$\geq 0,5$ et $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Taux de plaquettes	≥ 10 et $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$; taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicité non hématologique CTC $\leq$ 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 absolu de neutrophiles est $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et le taux de plaquettes est $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 effectuées 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.

<i>Tableau 2. Différents niveaux de dose de TMZ pour le traitement en monothérapie</i>		
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

<i>Tableau 3. Diminution de dose de TMZ ou arrêt pendant le traitement en monothérapie</i>		
Toxicité	Diminution de TMZ d'un niveau de dose ^a	Arrêt du TMZ
Taux absolu de neutrophiles	< 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'alopecie, 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 dose-1 (100 mg/m²) provoque toujours une toxicité inacceptable
- la même toxicité non hématologique Grade 3 (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements) se reproduit après réduction de posologie.

Patients adultes et enfants âgés de 3 ans ou plus atteints de 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/m² 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/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 âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du TMZ étaient comparables chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux atteints d'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 thrombocytopénie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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 (p. ex. pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) et réactivation d'infections (p. ex. VHB, 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.

Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

Dans un essai pilote les patients ayant reçu TMZ de manière concomitante à la radiothérapie sur un schéma 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-elle requise pour tous les patients recevant TMZ de manière concomitante avec la radiothérapie pour les 42 jours de traitement (avec un maximum de 49 jours) quel que 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 combinaison avec la dexaméthasone ou d'autres stéroïdes.

HBV

La réactivation d'une hépatite due au virus de l'hépatite B (VHB), dans certains cas d'issue fatale, a été rapportée. Il convient de consulter un médecin spécialisé dans les maladies hépatiques avant l'instauration de tout traitement chez les patients ayant une sérologie positive pour le virus de l'hépatite B (y compris en cas de maladie aiguë). Pendant le traitement, les patients devront faire l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge appropriées.

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 à 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 pancytopenie prolongée pouvant entraîner une aplasie médullaire 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 aplasie médullaire, y compris carbamazépine, phénytoïne et sulfaméthoxazole/triméthoprim, complique l'évaluation. Avant administration, les paramètres biologiques doivent être les suivants : taux absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$. Si le taux absolu de neutrophiles 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.

Hommes traités

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. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. 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, Témzolomide Sandoz 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/m² de TMZ, des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus ont été démontrés (voir rubrique 5.3). Témzolomide Sandoz 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, 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 récurrence 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; 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.

<i>Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide</i>	
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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
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 alcalines
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
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Palpitation
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hémorragie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, hypertension
Peu fréquent :	Hémorragie cérébrale, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Pneumonie, dyspnée, sinusite, bronchite, toux, infection des voies aériennes hautes
Peu fréquent :	Insuffisance respiratoire ^f , 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 ^f , atteinte hépatique, hépatite, cholestase, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Rash, alopecie
Fréquent :	Erythème, sécheresse cutanée, prurit
Peu fréquent :	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 organes 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, oedème périphérique
Peu fréquent :	Aggravation de l'état, raideur, oedème 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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

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 oedème 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 récidence 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 chez 8 % et 4 % des patients, respectivement. 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 (taux absolu de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, et de thrombocytopénie ($< 20 \times 10^9/l$), 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 récurrence, 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 récurrence ou d'un astrocytome de haut grade en récurrence, 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/m² (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 réactions indésirables rapportées 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 dispensés 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 triazénoimidazole carboxamide (MTIC) actif. La cytotoxicité du MTIC est vraisemblablement due principalement à une alkylation de la guanine en position O⁶ et à une alkylation supplémentaire en position N⁷. Les lésions cytotoxiques qui sont développées par la suite sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé.

Efficacité et sécurité cliniques

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 ($150 - 200 \text{ mg/m}^2$) 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 nécessaire 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 logrank $p < 0,0001$ 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).

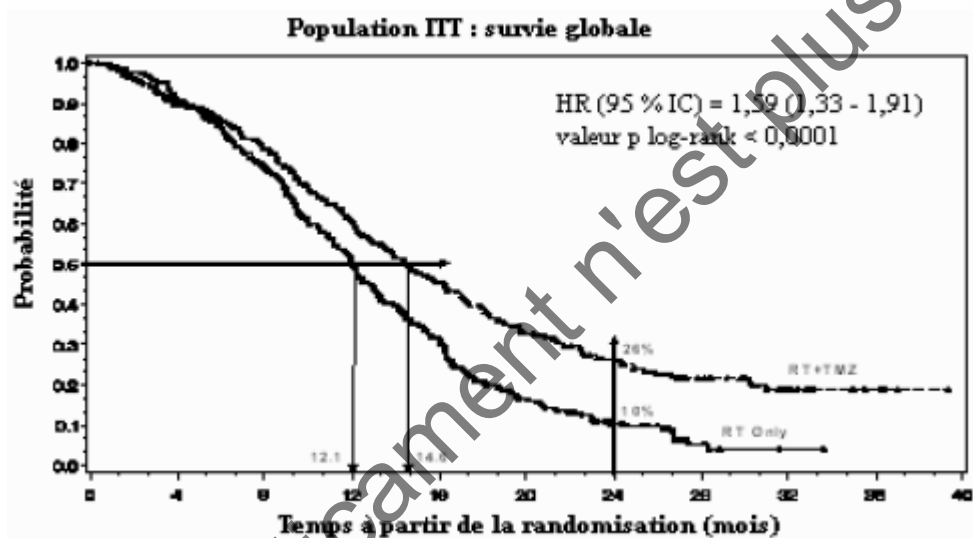


Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population Intent-to-Treat)

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 radiothérapie, 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 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 % et 8 %, respectivement – χ^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 %) (χ^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 entre 0,7 et 2,1 mois (log rank $p = < 0,01$ à $0,03$) plus longs pour le TMZ que pour la procarbazine.

Astrocytome anaplasique en récurrence

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 récurrence, 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 récurrence ou d'un astrocytome de haut Grade en récurrence, 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 à pH physiologique, principalement en ses métabolites actifs, 3-méthyl-(triazén-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 O⁶ et N⁷ de la guanine. Concernant l'ASC du TMZ, l'exposition au MTIC et à l'AIC est $\sim 2,4$ % 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 moyens compris entre 0,5 et 1,5 heures). Après administration orale de TMZ marqué au ¹⁴C, l'excrétion fécale moyenne de ¹⁴C 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.

Élimination

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) est approximativement de 1,8 heures. La voie principale d'élimination du C¹⁴ 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 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 des patients atteints de dysfonctionnement 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/m² 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 effet mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Lactose anhydre,
Silice colloïdale anhydre,
Carboxyméthylamidon sodique type A,
Acide tartrique,
Acide stéarique.

Parois de la gélule :

Gélatine,
Dioxyde de titane (E171),
Carmin indigo (E132),
Eau.

Marquage :

Laque,
Oxyde de fer noir (E172).
Hydroxyde de potassium,

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.
A conserver dans le flacon d'origine.
Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

Sachet

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

Flacons de verre teinté de type III munis de bouchons sécurité-enfant en polypropylène contenant 5 ou 20 gélules.
Les flacons contiennent un sachet de dessicant.
L'étui contient un flacon.

Sachet

Sachet polyester/aluminium/polyéthylène (PET/alu/PE).
Chaque sachet-dose contient une gélule.
Paquets de 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 Témzolomide Sandoz 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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014
EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

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

Date de première autorisation : 15 mars 2010

Date du dernier renouvellement : 19 novembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Témozolomide Sandoz 180 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 180 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 131,4 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules ont un corps blanc, une coiffe marron, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ ». Le corps est marqué avec « 180 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 19,3 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Témozolomide Sandoz 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 récurrence ou une progression après un traitement standard.

4.2 Posologie et mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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

Témozolomide Sandoz 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/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 satisfaites :

- taux absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicité non hématologique selon la classification « Common Toxicity Criteria » (CTC) $\leq$ 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.

<i>Tableau 1. Interruption temporaire ou arrêt définitif du traitement par TMZ pendant la phase concomitante par radiothérapie et TMZ</i>		
Toxicité	Interruption temporaire du TMZ ^a	Arrêt définitif du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	$\geq 0,5$ et $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Taux de plaquettes	≥ 10 et $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$; taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicité non hématologique CTC $\leq$ 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 absolu de neutrophiles est $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et le taux de plaquettes est $\geq 100 \times 10^9/l$. 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.

<i>Tableau 2. Différents niveaux de dose de TMZ pour le traitement en monothérapie</i>		
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

<i>Tableau 3. Diminution de dose de TMZ ou arrêt pendant le traitement en monothérapie</i>		
Toxicité	Diminution de TMZ d'un niveau de dose ^a	Arrêt du TMZ
Taux absolu de neutrophiles	$< 1,0 \times 10^9/l$	Voir annotation b
Taux de plaquettes	$< 50 \times 10^9/l$	Voir annotation b
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopecie, 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 dose-1 (100 mg/m²) provoque toujours une toxicité inacceptable
- la même toxicité non hématologique Grade 3 (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements) se reproduit après réduction de posologie.

Patients adultes et enfants âgés de 3 ans ou plus atteints de 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/m² 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/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 âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du TMZ étaient comparables chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux atteints d'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 thrombocytopénie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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 (p. ex. pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) et réactivation d'infections (p. ex. VHB, 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.

Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

Dans un essai pilote les patients ayant reçu TMZ de manière concomitante à la radiothérapie sur un schéma 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-elle requise pour tous les patients recevant TMZ de manière concomitante avec la radiothérapie pour les 42 jours de traitement (avec un maximum de 49 jours) quel que 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 combinaison avec la dexaméthasone ou d'autres stéroïdes.

HBV

La réactivation d'une hépatite due au virus de l'hépatite B (VHB), dans certains cas d'issue fatale, a été rapportée. Il convient de consulter un médecin spécialisé dans les maladies hépatiques avant l'instauration de tout traitement chez les patients ayant une sérologie positive pour le virus de l'hépatite B (y compris en cas de maladie aiguë). Pendant le traitement, les patients devront faire l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge appropriées.

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 à 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 pancytopenie prolongée pouvant entraîner une aplasie médullaire 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 aplasie médullaire, y compris carbamazépine, phénytoïne et sulfaméthoxazole/triméthoprim, complique l'évaluation. Avant administration, les paramètres biologiques doivent être les suivants : taux absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$. Si le taux absolu de neutrophiles 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.

Hommes traités

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. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. 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, Témzolomide Sandoz 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/m² de TMZ, des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus ont été démontrés (voir rubrique 5.3). Témzolomide Sandoz 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, 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 récurrence 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; 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.

<i>Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide</i>	
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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
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 alcalines
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
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Palpitation
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hémorragie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, hypertension
Peu fréquent :	Hémorragie cérébrale, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Pneumonie, dyspnée, sinusite, bronchite, toux, infection des voies aériennes hautes
Peu fréquent :	Insuffisance respiratoire ^f , 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 ^f , atteinte hépatique, hépatite, cholestase, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Rash, alopecie
Fréquent :	Erythème, sécheresse cutanée, prurit
Peu fréquent :	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 organes 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, oedème périphérique
Peu fréquent :	Aggravation de l'état, raideur, oedème 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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

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, g  ne au niveau de l'oreille

^h Y compris douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, g  ne abdominale

ⁱ Y compris o  d  me 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

^{à} 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 chez 8 % et 4 % des patients, respectivement. 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 (taux absolu de neutrophiles < 0,5 x 10⁹/l), 12 % vs 5 %, et de thrombocytopénie (< 20 x 10⁹/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 récurrence ou d'un astrocytome de haut grade en récurrence, 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/m² (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 réactions indésirables rapportées étaient pancytopenie, 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 dispensés 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 triazénoimidazole carboxamide (MTIC) actif. La cytotoxicité du MTIC est vraisemblablement due principalement à une alkylation de la guanine en position O⁶ et à une alkylation supplémentaire en position N⁷. Les lésions cytotoxiques qui sont développées par la suite sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé.

Efficacité et sécurité cliniques

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/m²) 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/m²) 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 nécessaire pendant le traitement par RT et TMZ associés.

Le TMZ a été administré comme traitement de rattrapage 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 logrank $p < 0,0001$ 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).

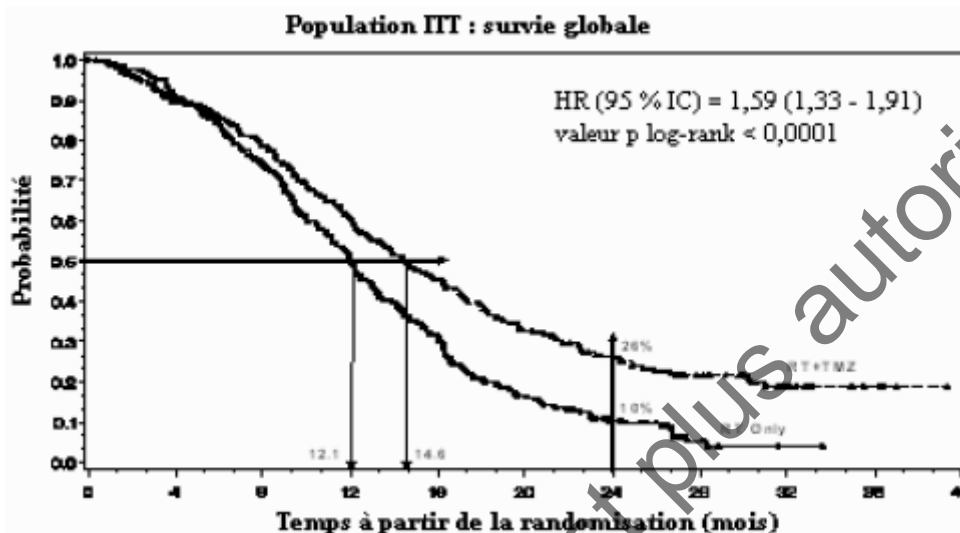


Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population Intent-to-Treat)

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 radiothérapie, 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 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 % et 8 %, respectivement – χ^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 %) (χ^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 entre 0,7 et 2,1 mois (log rank $p = < 0,01$ à $0,03$) plus longs pour le TMZ que pour la procarbazine.

Astrocytome anaplasique en récurrence

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 récurrence ou d'un astrocytome de haut Grade en récurrence, 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 à pH physiologique, principalement en ses métabolites actifs, 3-méthyl-(triazén-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 au MTIC et à l'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 moyens 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.

Élimination

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) 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 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 des patients atteints de dysfonctionnement 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/m² 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 effet mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Lactose anhydre,
Silice colloïdale anhydre,
Carboxyméthylamidon sodique type A,
Acide tartrique,
Acide stéarique.

Parois de la gélule :

Gélatine,
Dioxyde de titane (E171),
Oxyde de fer jaune (E172),
Oxyde de fer rouge (E172),

Eau.

Marquage :

Laque,

Oxyde de fer noir (E172).

Hydroxyde de potassium,

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine.

Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

Sachet

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

Flacons de verre teinté de type III munis de bouchons sécurité-enfant en polypropylène contenant 5 ou 20 gélules.

Les flacons contiennent un sachet de dessicant.

L'étui contient un flacon.

Sachet

Sachet polyester/aluminium/polyéthylène (PET/alu/PE).

Chaque sachet-dose contient une gélule.

Paquets de 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 Témzolomide Sandoz 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

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10

A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/017
EU/1/10/617/018
EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

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

Date de première autorisation : 15 mars 2010
Date du dernier renouvellement : 19 novembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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

Ce médicament n'est plus autorisé

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Témozolomide Sandoz 250 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 250 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire :

Chaque gélule contient 182,5 mg de lactose anhydre.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules ont un corps blanc, une coiffe blanche, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ ». Le corps est marqué avec « 250 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 21,4 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Témozolomide Sandoz 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 récurrence ou une progression après un traitement standard.

4.2 Posologie et mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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

Témozolomide Sandoz 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/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 satisfaites :

- taux absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicité non hématologique selon la classification « Common Toxicity Criteria » (CTC) $\leq$ 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.

<i>Tableau 1. Interruption temporaire ou arrêt définitif du traitement par TMZ pendant la phase concomitante par radiothérapie et TMZ</i>		
Toxicité	Interruption temporaire du TMZ ^a	Arrêt définitif du TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	$\geq 0,5$ et $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Taux de plaquettes	≥ 10 et $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$; taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicité non hématologique CTC $\leq$ 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 absolu de neutrophiles est $\geq 1,5 \times 10^9/l$, et le taux de plaquettes est $\geq 100 \times 10^9/l$. 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.

<i>Tableau 2. Différents niveaux de dose de TMZ pour le traitement en monothérapie</i>		
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

<i>Tableau 3. Diminution de dose de TMZ ou arrêt pendant le traitement en monothérapie</i>		
Toxicité	Diminution de TMZ d'un niveau de dose ^a	Arrêt du TMZ
Taux absolu de neutrophiles	$< 1,0 \times 10^9/l$	Voir annotation b
Taux de plaquettes	$< 50 \times 10^9/l$	Voir annotation b
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'alopecie, 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 dose-1 (100 mg/m²) provoque toujours une toxicité inacceptable
- la même toxicité non hématologique Grade 3 (excepté pour l'alopecie, les nausées, les vomissements) se reproduit après réduction de posologie.

Patients adultes et enfants âgés de 3 ans ou plus atteints de 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/m² 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/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 âgés de moins de 3 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du TMZ étaient comparables chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux atteints d'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 thrombocytopénie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Témozolomide Sandoz 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 (p. ex. pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) et réactivation d'infections (p. ex. VHB, 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.

Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

Dans un essai pilote les patients ayant reçu TMZ de manière concomitante à la radiothérapie sur un schéma 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-elle requise pour tous les patients recevant TMZ de manière concomitante avec la radiothérapie pour les 42 jours de traitement (avec un maximum de 49 jours) quel que 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 combinaison avec la dexaméthasone ou d'autres stéroïdes.

HBV

La réactivation d'une hépatite due au virus de l'hépatite B (VHB), dans certains cas d'issue fatale, a été rapportée. Il convient de consulter un médecin spécialisé dans les maladies hépatiques avant l'instauration de tout traitement chez les patients ayant une sérologie positive pour le virus de l'hépatite B (y compris en cas de maladie aiguë). Pendant le traitement, les patients devront faire l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge appropriées.

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 à 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 pancytopenie prolongée pouvant entraîner une aplasie médullaire 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 aplasie médullaire, y compris carbamazépine, phénytoïne et sulfaméthoxazole/triméthoprim, complique l'évaluation. Avant administration, les paramètres biologiques doivent être les suivants : taux absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ 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 absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$. Si le taux absolu de neutrophiles 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.

Hommes traités

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. 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) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. 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, Témzolomide Sandoz 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/m² de TMZ, des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus ont été démontrés (voir rubrique 5.3). Témzolomide Sandoz 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, 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 récurrence 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) ; 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.

<i>Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide</i>	
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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
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 alcalines
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
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Palpitation
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hémorragie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, hypertension
Peu fréquent :	Hémorragie cérébrale, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Pneumonie, dyspnée, sinusite, bronchite, toux, infection des voies aériennes hautes
Peu fréquent :	Insuffisance respiratoire ^f , 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 ^f , atteinte hépatique, hépatite, cholestase, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Rash, alopecie
Fréquent :	Erythème, sécheresse cutanée, prurit
Peu fréquent :	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 organes 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, oedème périphérique
Peu fréquent :	Aggravation de l'état, raideur, oedème 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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

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 oedème 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 récurrence 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 chez 8 % et 4 % des patients, respectivement. 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 (taux absolu de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, et de thrombocytopénie ($< 20 \times 10^9/l$), 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 récurrence, 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 récurrence ou d'un astrocytome de haut grade en récurrence, 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/m² (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 réactions indésirables rapportées étaient pancytopenie, 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 dispensés 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 triazénoimidazole carboxamide (MTIC) actif. La cytotoxicité du MTIC est vraisemblablement due principalement à une alkylation de la guanine en position O⁶ et à une alkylation supplémentaire en position N⁷. Les lésions cytotoxiques qui sont développées par la suite sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé.

Efficacité et sécurité cliniques

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/m²) 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/m²) 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 nécessaire pendant le traitement par RT et TMZ associés.

Le TMZ a été administré comme traitement de rattrapage 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 logrank $p < 0,0001$ 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).

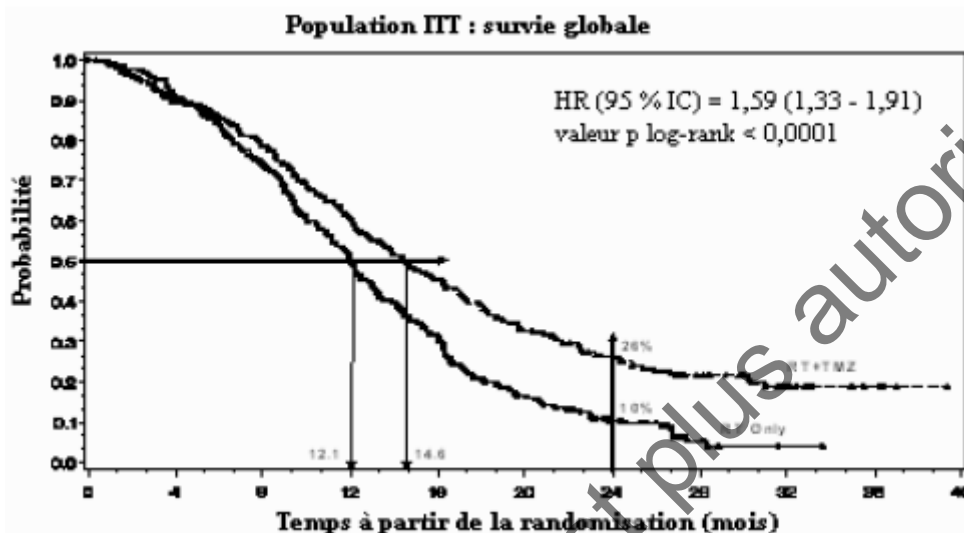


Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population Intent-to-Treat)

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 radiothérapie, 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 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 % et 8 %, respectivement – χ^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 %) (χ^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 entre 0,7 et 2,1 mois (log rank $p = < 0,01$ à $0,03$), plus longs pour le TMZ que pour la procarbazine.

Astrocytome anaplasique en récurrence

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 récurrence ou d'un astrocytome de haut Grade en récurrence, 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 à pH physiologique, principalement en ses métabolites actifs, 3-méthyl-(triazén-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 au MTIC et à l'AIC est $\sim 2,4$ % 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 moyens 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.

Élimination

La demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) 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 témazolomide, 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 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 des patients atteints de dysfonctionnement 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/m² 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 effet mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule :

Lactose anhydre,
Silice colloïdale anhydre,
Carboxyméthylamidon sodique type A,
Acide tartrique,
Acide stéarique.

Parois de la gélule :

Gélatine,
Dioxyde de titane (E171),
Eau.

Marquage :

Laque,

Oxyde de fer noir (E172).

Hydroxyde de potassium,

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Flacon

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine.

Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

Sachet

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

Flacons de verre teinté de type III munis de bouchons sécurité-enfant en polypropylène contenant 5 ou 20 gélules.

Les flacons contiennent un sachet de dessicant.

L'étui contient un flacon.

Sachet

Sachet polyester/aluminium/polyéthylène (PET/alu/PE).

Chaque sachet-dose contient une gélule.

Paquets de 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 Témzolomide Sandoz 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

Sandoz GmbH

Biochemiestraße 10

A-6250 Kundl

Autriche

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

EU/1/10/617/021

EU/1/10/617/022

EU/1/10/617/035

EU/1/10/617/036

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

Date de première autorisation : 15 mars 2010

Date du dernier renouvellement : 19 novembre 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

{MM/AAAA}

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

Ce médicament n'est plus autorisé

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

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Allemagne

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Slovénie

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 de 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 réalisera 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 minimisation du risque) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 5 mg, gélules
témozolomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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
20 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants, 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 PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine.

Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/001

EU/1/10/617/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Témozolomide Sandoz 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 {numéro}

SN {numéro}

NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 20 mg, gélules
témozolomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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
20 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants, 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 PÉREPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine.

Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/005

EU/1/10/617/006

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Témozolomide Sandoz 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 {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 100 mg, gélules
témozolomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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
20 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine.

Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/009

EU/1/10/617/010

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRÉSCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Témozolomide Sandoz 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 {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 140 mg, gélules
témozolomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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
20 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.
A conserver dans le flacon d'origine.
Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Témozolomide Sandoz 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 {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 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
20 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine.

Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/017

EU/1/10/617/018

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Témzolomide Sandoz 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 {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 250 mg, gélules
témozolomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

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
20 gélules

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine.

Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/021

EU/1/10/617/022

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Témzolomide Sandoz 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 {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

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

ÉTIQUETTE POUR FLACONS

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

Témozolomide Sandoz 5 mg, gélules
témozolomide

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 gélules
20 gélules

6. AUTRE

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

ÉTIQUETTE POUR FLACONS

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

Témozolomide Sandoz 20 mg, gélules
témozolomide

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 gélules
20 gélules

6. AUTRE

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

ÉTIQUETTE POUR FLACONS

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

Témozolomide Sandoz 100 mg, gélules
témozolomide

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 gélules
20 gélules

6. AUTRE

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

ÉTIQUETTE POUR FLACONS

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

Témozolomide Sandoz 140 mg, gélules
témozolomide

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 gélules
20 gélules

6. AUTRE

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

ÉTIQUETTE POUR FLACONS

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

Témozolomide Sandoz 180 mg, gélules
témozolomide

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 gélules
20 gélules

6. AUTRE

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

ÉTIQUETTE POUR FLACONS

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

Témozolomide Sandoz 250 mg, gélules
témozolomide

Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

5 gélules
20 gélules

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DES SACHETS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 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 x 1 gélule en sachet
20 x 1 gélule en sachet

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Témozolomide Sandoz 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 {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DES SACHETS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 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 x 1 gélule en sachet
20 x 1 gélule en sachet

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/676/027
EU/1/10/617/028

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Témozolomide Sandoz 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 {numéro}

SN {numéro}

NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DES SACHETS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 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 x 1 gélule en sachet
20 x 1 gélule en sachet

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Témozolomide Sandoz 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 {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DES SACHETS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 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 x 1 gélule en sachet
20 x 1 gélule en sachet

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Témozolomide Sandoz 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 {numéro}

SN {numéro}

NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DES SACHETS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 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 x 1 gélule en sachet
20 x 1 gélule en sachet

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRÉSCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Témozolomide Sandoz 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 {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**ÉTUI CONTENANT DES SACHETS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Témozolomide Sandoz 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 x 1 gélule en sachets
20 x 1 gélule en sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

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

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

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

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

EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRÉSCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Témozolomide Sandoz 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 {numéro}
SN {numéro}
NN {numéro}

Ce médicament n'est plus autorisé

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

ÉTIQUETTE POUR SACHETS

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

Témozolomide Sandoz 5 mg, gélules
témozolomide

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. AUTRE

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

ÉTIQUETTE POUR SACHETS

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

Témozolomide Sandoz 20 mg, gélules
Témozolomide

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. AUTRE

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

ÉTIQUETTE POUR SACHETS

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

Témozolomide Sandoz 100 mg, gélules
témozolomide

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. AUTRE

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

ÉTIQUETTE POUR SACHETS

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

Témozolomide Sandoz 140 mg, gélules
témozolomide

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. AUTRE

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

ÉTIQUETTE POUR SACHETS

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

Témozolomide Sandoz 180 mg, gélules
témozolomide

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. AUTRE

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

ÉTIQUETTE POUR SACHETS

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

Témozolomide Sandoz 250 mg, gélules
témozolomide

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. AUTRE

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Témozolomide Sandoz 5 mg, gélules

Témozolomide Sandoz 20 mg, gélules

Témozolomide Sandoz 100 mg, gélules

Témozolomide Sandoz 140 mg, gélules

Témozolomide Sandoz 180 mg, gélules

Témozolomide Sandoz 250 mg, gélules

témozolomide

Veillez 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 Témozolomide Sandoz et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Témozolomide Sandoz
3. Comment prendre Témozolomide Sandoz
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Témozolomide Sandoz
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Témozolomide Sandoz et dans quels cas est-il utilisé

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

Témozolomide Sandoz est utilisé pour le traitement de formes particulières de tumeurs cérébrales :

- chez les adultes atteints de glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué, chez les patients adultes. Témozolomide Sandoz 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, chez l'enfant de plus de 3 ans, l'adolescent et l'adulte. Témozolomide Sandoz 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 Témzolomide Sandoz

Ne prenez jamais Témzolomide Sandoz

- si vous êtes allergique au témzolomide 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 Témzolomide Sandoz

- 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), il est possible que vous receviez Témzolomide Sandoz 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 des antécédents d'hépatite B ou si vous êtes actuellement atteint d'une hépatite B. En effet, le témzolomide peut entraîner une réactivation de l'hépatite B, susceptible, dans certains cas, d'être mortelle. Ces patients bénéficieront d'un contrôle approfondi par leur médecin à la recherche de signes d'infection avant le début du traitement.
- 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 pourra décider de diminuer la dose. Dans les cas graves, votre médecin pourra interrompre, arrêter ou changer votre traitement. Vous pouvez également avoir besoin d'autres traitements. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement par Témzolomide Sandoz. Vous serez soumis à de fréquentes prises de sang durant le traitement afin de surveiller les effets indésirables de Témzolomide Sandoz sur les cellules sanguines.
- car il existe 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 Témzolomide Sandoz (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 Témzolomide Sandoz 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 pourrez être plus sujet aux infections, aux contusions ou aux saignements.
- si vous avez des troubles du foie ou du rein, votre dose de Témzolomide Sandoz pourra devoir 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 Témzolomide Sandoz chez les patients de plus de 3 ans.

Autres médicaments et Témzolomide Sandoz

Informez votre médecin ou votre 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 Témzolomide Sandoz 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 enceintes pendant le traitement par Témzolomide Sandoz et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.

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

Fertilité masculine

Témzolomide Sandoz peut causer une infertilité permanente. Les patients de sexe masculin doivent utiliser une mesure de contraception efficace 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 débiter le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez vous sentir fatigué ou somnolent avec Témzolomide Sandoz. 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).

Témzolomide Sandoz contient du lactose et du sodium

Témzolomide Sandoz 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.

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

3. Comment prendre Témzolomide Sandoz

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 Témzolomide Sandoz. Celle-ci est déterminée en fonction de votre surface corporelle (taille et poids) et de si vous avez une tumeur récidivante et si vous avez eu antérieurement un traitement par chimiothérapie.

Il peut vous prescrire d'autres traitements (anti-vomitifs) à prendre avant et/ou après avoir pris Témzolomide Sandoz pour éviter ou contrôler les nausées et les 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 Témzolomide Sandoz seul (phase de monothérapie).

Durant la phase concomitante, votre médecin débutera Témzolomide Sandoz à la dose de 75 mg par m² (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/ou la façon dont vous tolérez votre médicament pendant la phase concomitante, la prise de la dose de Témzolomide Sandoz 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 Témzolomide Sandoz 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 Témzolomide Sandoz seul une fois par jour pendant les cinq premiers jours (« jours de prise ») de chaque cycle. La dose initiale sera de 150 mg/m². Puis vous aurez 23 jours sans Témzolomide Sandoz. Ceci complète le cycle de traitement de 28 jours.

Après le Jour 28, le cycle suivant commence. Vous prendrez à nouveau Témzolomide Sandoz une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans Témzolomide Sandoz. Selon votre numération sanguine et la façon dont vous tolérez votre médicament pendant chaque cycle de traitement, la dose de Témzolomide Sandoz 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 anaplastique), prenant Témzolomide Sandoz seul :

Un cycle de traitement de Témzolomide Sandoz dure 28 jours.

Vous prendrez Témzolomide Sandoz 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 Témzolomide Sandoz sera de 200 mg/m² une fois par jour pendant les 5 premiers jours. Si vous avez été préalablement traité par chimiothérapie, votre première dose de Témzolomide Sandoz sera de 150 mg/m² une fois par jour pendant les 5 premiers jours.

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

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

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

Comment prendre Témzolomide Sandoz

Prenez votre dose prescrite de Témzolomide Sandoz 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. Avalez les gélules entières avec un verre d'eau. N'ouvrez 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 le tableau ci-dessous).

Dosage	Couleur de la coiffe
Témozolomide Sandoz 5 mg gélules	verte
Témozolomide Sandoz 20 mg gélules	jaune
Témozolomide Sandoz 100 mg gélules	rose
Témozolomide Sandoz 140 mg gélules	bleue
Témozolomide Sandoz 180 mg gélules	marron
Témozolomide Sandoz 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'écrire (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 de Témozolomide Sandoz indiquée par votre médecin. Il est très important en cas de doute de consulter votre médecin ou votre pharmacien. Les erreurs sur la façon de prendre ce traitement pourraient avoir des conséquences graves pour votre santé.

Si vous avez pris plus de Témozolomide Sandoz que vous n'auriez dû

Si vous prenez accidentellement plus de gélules de Témozolomide Sandoz que la quantité prescrite, contactez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Si vous oubliez de prendre Témozolomide Sandoz

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 Témzolomide Sandoz peut provoquer une diminution du nombre de certaines cellules sanguines. Cela peut provoquer une augmentation des contusions ou des saignements, une anémie (un déficit 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 mener à une forme d' anémie très sévère (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 Témzolomide Sandoz sera diminuée ou le traitement arrêté.

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

Très fréquent (peut toucher plus de 1 patient sur 10) :

- perte d'appétit, difficulté à parler, mal de tête
- vomissements, nausées, diarrhée, constipation
- rash, perte de cheveux
- fatigue.

Fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 10) :

- infections, infections orales, infections des plaies
- réduction du nombre des cellules sanguines (neutropénie, thrombocytopénie, lymphopénie)
- 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 secs ou 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

Peu fréquent (peut toucher jusqu'à 1 patient sur 100) :

- infections cérébrales (méningo-encéphalite herpétique) ayant parfois entraîné une issue fatale
- infections à cytomégalo virus 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 cœur 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

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 Témzolomide Sandoz ?

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

Flacon

Ne pas conserver à une température supérieure à 25 °C.

A conserver dans le flacon d'origine.

Conserver les flacons soigneusement fermés afin de les protéger de l'humidité.

Sachet

A conserver à une température ne dépassant pas 25°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 Témzolomide Sandoz

- La substance active est le témzolomide.

Témozolomide Sandoz 5 mg, gélules

Chaque gélule contient 5 mg de témozolomide.

Témozolomide Sandoz 20 mg, gélules

Chaque gélule contient 20 mg de témozolomide.

Témozolomide Sandoz 100 mg, gélules

Chaque gélule contient 100 mg de témozolomide.

Témozolomide Sandoz 140 mg, gélules

Chaque gélule contient 140 mg de témozolomide.

Témozolomide Sandoz 180 mg, gélules

Chaque gélule contient 180 mg de témozolomide.

Témozolomide Sandoz 250 mg, gélules

Chaque gélule contient 250 mg de témozolomide.

- Les autres composants de la gélule sont :

Témozolomide Sandoz 5 mg, gélules

- *contenu de la gélule* : lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique type A, acide tartrique, acide stéarique.
- *parois de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), carmin indigo (E132), eau.
- *encre de marquage* : laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium.

Témozolomide Sandoz 20 mg, gélules

- *contenu de la gélule* : lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique type A, acide tartrique, acide stéarique.
- *parois de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), eau.
- *encre de marquage* : laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium.

Témozolomide Sandoz 100 mg, gélules

- *contenu de la gélule* : lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique type A, acide tartrique, acide stéarique.
- *parois de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), eau.
- *encre de marquage* : laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium.

Témozolomide Sandoz 140 mg, gélules

- *contenu de la gélule* : lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique type A, acide tartrique, acide stéarique.
- *parois de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171), carmin indigo (E132), eau.
- *encre de marquage* : laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium.

Témozolomide Sandoz 180 mg, gélules

- *contenu de la gélule* : lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique type A, acide tartrique, acide stéarique.
- *parois de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), eau.
- *encre de marquage* : laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium.

Témozolomide Sandoz 250 mg, gélules

- *contenu de la gélule* : lactose anhydre, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique type A, acide tartrique, acide stéarique.
- *parois de la gélule* : gélatine, dioxyde de titane (E171), eau.

- *encre de marquage* : laque, oxyde de fer noir (E172), hydroxyde de potassium.

Comment se présente Témzolomide Sandoz et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

Les gélules sont dispensées dans des flacons en verre teinté (verre de type III) avec des bouchons en polypropylène avec une sécurité enfant. Chaque flacon contient soit 5 soit 20 gélules. Les flacons contiennent également un sachet de dessicant. Laissez le sachet de dessicant dans le flacon. Ne pas l'avaler.

Sachet

Chaque gélule est conditionnée dans un sachet individuel. Chaque boîte contient 5 ou 20 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Témzolomide Sandoz 5 mg, gélules

La gélule a un corps blanc, une **coiffe verte**, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ » et le corps est marqué avec « 5 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 15,8 mm.

Témzolomide Sandoz 20 mg, gélules

La gélule a un corps blanc, une **coiffe jaune**, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ » et le corps est marqué avec « 20 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 11,4 mm.

Témzolomide Sandoz 100 mg, gélules

La gélule a un corps blanc, une **coiffe rose**, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ » et le corps est marqué avec « 100 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 15,8 mm.

Témzolomide Sandoz 140 mg, gélules

La gélule a un corps blanc, une **coiffe bleue**, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ » et le corps est marqué avec « 140 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 19,3 mm.

Témzolomide Sandoz 180 mg, gélules

La gélule a un corps blanc, une **coiffe marron**, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ » et le corps est marqué avec « 180 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 19,3 mm.

Témzolomide Sandoz 250 mg, gélules

La gélule a un corps blanc, une **coiffe blanche**, et sont marquées avec une encre noire. La coiffe est marquée avec « TMZ » et le corps est marqué avec « 250 ».

Chaque gélule a une longueur d'environ 21,4 mm.

Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Autriche

Fabricant

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Allemagne

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Slovénie

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

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungaria Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl

Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija
Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)
Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

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

Autres sources d'information

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

Ce médicament n'est plus autorisé