

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temozolomide SUN 5 mg, gélules
Temozolomide SUN 20 mg, gélules
Temozolomide SUN 100 mg, gélules
Temozolomide SUN 140 mg, gélules
Temozolomide SUN 180 mg, gélules
Temozolomide SUN 250 mg, gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

5 mg gélules

Chaque gélule contient 5 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 30,97 mg de lactose.

20 mg gélules

Chaque gélule contient 20 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 18,16 mg de lactose.

100 mg gélules

Chaque gélule contient 100 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 90,801 mg de lactose.

140 mg gélules

Chaque gélule contient 140 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 127,121 mg de lactose.

180 mg gélules

Chaque gélule contient 180 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 163,441 mg de lactose.

250 mg gélules

Chaque gélule contient 250 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire

Chaque gélule contient 227,001 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

5 mg gélules

Gélules de gélatine, avec un corps et une coiffe opaques blancs, marquées en encre verte. La coiffe est marquée de «890». Le corps est marqué de «5 mg» et de 2 bandes.

20 mg gélules

Gélules de gélatine, avec un corps et une coiffe opaques blancs, marquées en encre jaune. La coiffe est marquée de «891». Le corps est marqué de «20 mg» et de 2 bandes.

100 mg gélules

Gélules de gélatine, avec un corps et une coiffe opaques blancs, marquées en encre rose. La coiffe est marquée de «892». Le corps est marqué de «100 mg» et de 2 bandes.

140 mg gélules

Gélules de gélatine, avec un corps et une coiffe opaques blancs, marquées en encre bleue. La coiffe est marquée de «929». Le corps est marqué de «140 mg» et de 2 bandes.

180 mg gélules

Gélules de gélatine, avec un corps et une coiffe opaques blancs, marquées en encre rouge. La coiffe est marquée de «930». Le corps est marqué de «180 mg» et de 2 bandes.

250 mg gélules

Gélules de gélatine, avec un corps et une coiffe opaques blancs, marquées en encre noire. La coiffe est marquée de «893». Le corps est marqué en «250 mg» et de 2 bandes.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Temozolomide SUN 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

Temozolomide SUN 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

Temozolomide SUN 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 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 de neutrophiles en valeur absolue $\geq 1,5 \times 10^9/l$; 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 de neutrophiles (PNN) en valeur absolue 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 de TMZ
Taux de neutrophiles en valeur absolue	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Voir annotation b
Taux de plaquettes	< 50 x 10 ⁹ /l	Voir annotation b
Toxicité non hématologique CTC (excepté pour l'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 posologie-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 dose.

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

Un cycle de traitement comprend 28 jours. Chez les patients n'ayant pas reçu de chimiothérapie au préalable, TMZ est administré par voie orale à la dose de 200 mg/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 de moins de 3 ans n'a pas été établie. Aucune donnée n'est disponible.

Patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du TMZ étaient comparables chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux atteints d'insuffisance hépatique faible ou modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de TMZ chez les patients atteints d'une 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 thrombocytopenie (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Temozolomide SUN 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 au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à la dacarbazine (DTIC).

Myélosuppression sévère (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections opportunistes et réactivation d'infections

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

Méningo-encéphalite herpétique

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

*Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii**

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

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

VHB

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

Hépatotoxicité

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

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

Tumeurs malignes

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

Traitement antiémétique

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

Patients adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

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

Patients avec un gliome malin en progression ou récidive

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

Paramètres biologiques

Chez les patients traités avec TMZ, une myélosuppression peut survenir, y compris une pancytopenie prolongée pouvant entraîner une anémie aplasique qui dans certains cas, a eu une issue fatale. Dans certains cas, l'exposition concomitante à des médicaments pouvant être à l'origine d'une anémie aplasique, y compris la carbamazépine, phénytoïne et sulfaméthoxazole/triméthoprime, complique l'évaluation.

Avant administration, les paramètres biologiques doivent être les suivants : PNN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$. Une Numération Formule Sanguine complète doit être effectuée au Jour 22 (21 jours après la première dose) ou dans un délai de 48 heures suivant ce jour, et chaque semaine jusqu'à un taux PNN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$. Si le taux de PNN tombe à une valeur $< 1,0 \times 10^9/l$ ou le taux de plaquettes est $< 50 \times 10^9/l$ pendant n'importe quel cycle, la dose doit être diminuée d'un niveau au prochain cycle (voir rubrique 4.2). Les niveaux de doses incluent 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 , et 200 mg/m^2 . La plus basse dose recommandée est 100 mg/m^2 .

Population pédiatrique

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

Patients âgés (> 70 ans)

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

Patients de sexe féminin

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

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.

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, Temozolomide SUN 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

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.

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). Temozolomide SUN 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 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 6 mois après avoir reçu la dernière dose et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'initier le traitement, compte tenu de la possibilité d'infertilité irréversible due à la thérapie avec le TMZ.

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

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

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Expérience issue d'essai clinique

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

Chez les patients présentant un gliome en 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

<i>Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide</i>	
Peu fréquent:	Infection opportuniste (incluant PPC), sepsis [†] , méningo-encéphalite herpétique [†] , infection à CMV, réactivation du CMV, virus de l'hépatite B [†] , herpès simplex, réactivation d'une infection, infection des plaies, gastro-entérite ^b
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent :	Syndrome myélodysplasique (SMD), tumeurs malignes secondaires, incluant la leucémie myéloïde
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	Neutropénie fébrile, neutropénie, thrombocytopénie, lymphopénie, leucopénie, anémie
Peu fréquent:	Pancytopénie prolongée, anémie aplasique [†] , pancytopénie, pétéchie
Affections du système immunitaire	
Fréquent :	Réaction allergique
Peu fréquent :	Anaphylaxie
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Syndrome cushingoïde ^c
Peu fréquent :	Diabète insipide
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hyperglycémie
Peu fréquent:	Hypokaliémie, augmentation des phosphatases 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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Palpitation
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hémorragie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, hypertension
Peu fréquent :	Hémorragie cérébrale, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Pneumonie, dyspnée, sinusite, bronchite, toux, infection des voies aériennes hautes
Peu fréquent :	Insuffisance respiratoire [†] , pneumopathies/pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée, constipation, nausées, vomissements
Fréquent :	Stomatite, douleur abdominale ^h , dyspepsie, dysphagie
Peu fréquent :	Distension abdominale, incontinence fécale, troubles gastro-intestinaux, hémorroïdes, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Insuffisance hépatique [‡] , atteinte hépatique, hépatite, cholestase, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Rash, 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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

Investigations	
Fréquent :	Augmentation des enzymes hépatiques ^j , perte de poids, prise de poids
Peu fréquent :	Augmentation des gamma-glutamyltransférase
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent :	Lésions radiques ^k

^a Y compris pharyngite, rhinopharyngite, pharyngite à streptocoques

^b Y compris gastro-entérite, gastro-entérite virale

^c Y compris syndrome cushingoïde, syndrome de Cushing

^d Y compris neuropathie, neuropathie périphérique, polyneuropathie, neuropathie sensitive périphérique, neuropathie motrice périphérique

^e Y compris déficience visuelle, affections oculaires

^f Y compris surdité, surdité bilatérale, surdité neurosensorielle, surdité unilatérale

^g Y compris douleur à l'oreille, gêne au niveau de l'oreille

^h Y compris douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, gêne abdominale

ⁱ Y compris 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 thrombocytopenie), 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 thrombocytopenie ont été observées chez 14 % des patients qui recevaient TMZ.

Gliome malin en récurrence ou progression

Résultats de laboratoire

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

Genre

Dans une analyse pharmacocinétique de population d'un essai clinique, il y a eu 101 femmes et 169 hommes pour qui les taux de nadir des neutrophiles étaient disponibles et 110 femmes et 174 hommes pour qui les taux de nadir des plaquettes étaient disponibles. Il y a eu des taux supérieurs de neutropénie de Grade 4 (PNN < 0,5 x 10⁹/l), 12 % vs 5 %, et de thrombocytopenie (< 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 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 effets indésirables rapportés 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 mis en place si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autres agents alkylants, code ATC: L01AX03

Mécanisme d'action

Le témozolomide est un dérivé triazène, qui subit une conversion chimique rapide à pH physiologique en monométhyl 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 clinique

Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Un total de 573 patients ont été randomisés pour recevoir soit TMZ + RT (n=287) soit RT seule (n=286). Les patients dans le bras TMZ + RT ont reçu TMZ concomitant (75 mg/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 exigée pendant le traitement par RT et TMZ associés.

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

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

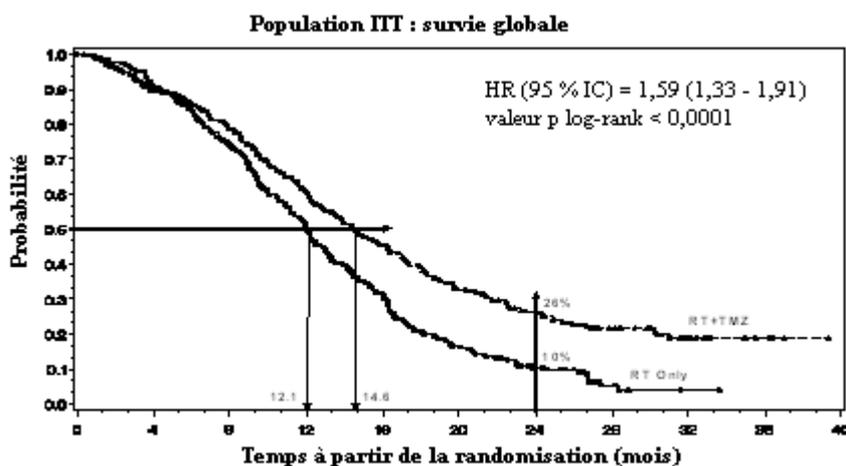


Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population Intent-to-Treat)

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

Gliome malin en progression ou récidive

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

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

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

Astrocytome anaplasique en 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 au pH physiologique, principalement en son métabolite actif, 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 aux MTIC et AIC est ~ 2,4 % et 23 %, respectivement. *In vivo*, le $t_{1/2}$ du MTIC était similaire à celui du TMZ, 1,8 heures.

Absorption

Après administration orale chez l'adulte, le TMZ est rapidement absorbé avec des pics de concentration observés parfois dès 20 minutes après administration (temps 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 plasmatique du TMZ est indépendante de l'âge, de la fonction rénale ou de la consommation de tabac. Dans une autre étude pharmacocinétique, les profils pharmacocinétiques plasmatiques des patients atteints d'insuffisance hépatique faible à modéré étaient identiques à ceux observés chez les patients dont la fonction hépatique était normale.

Les enfants présentent une ASC plus élevée que les adultes ; cependant, la dose maximale tolérée (DMT) est de 1 000 mg/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 potentiel mutagène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

5 mg gélules

Contenu de la gélule

Lactose

Glycolate d'amidon sodique (Type B)

Acide tartarique

Acide stéarique

Paroi de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Laurylsulfate de sodium

Marquage

Laque

Propylène glycol

Oxyde de fer jaune (E172)

Bleu n° 1/laque aluminique de bleu brillant FCF (E133)

20 mg gélules

Contenu de la gélule

Lactose

Glycolate d'amidon sodique (Type B)

Acide tartarique

Acide stéarique

Paroi de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Laurylsulfate de sodium

Marquage

Laque

Propylène glycol

Oxyde de fer jaune (E172)

100 mg gélules

Contenu de la gélule

Lactose

Glycolate d'amidon sodique (Type B)

Acide tartarique

Acide stéarique

Paroi de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Laurylsulfate de sodium

Marquage

Laque

Propylène glycol

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Dioxyde de titane (E171)

140 mg gélules

Contenu de la gélule

Lactose

Glycolate d'amidon sodique (Type B)

Acide tartarique

Acide stéarique

Paroi de la gélule

Gélatine

Dioxyde de titane (E171)

Laurylsulfate de sodium

Marquage

Laque
Propylène glycol
Dioxyde de titane (E171)
Bleu n° 1/laque aluminique de bleu brillant FCF (E133)

180 mg gélules

Contenu de la gélule

Lactose
Glycolate d'amidon sodique (Type B)
Acide tartarique
Acide stéarique

Paroi de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Laurylsulfate de sodium

Marquage

Laque
Propylène glycol
Oxyde de fer rouge (E172)

250 mg gélules

Contenu de la gélule

Lactose
Glycolate d'amidon sodique (Type B)
Acide tartarique
Acide stéarique

Paroi de la gélule

Gélatine
Dioxyde de titane (E171)
Laurylsulfate de sodium

Marquage

Laque
Propylène glycol
Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées aluminium/aluminium, composée d'un film formé en OPA/Aluminium/PVC et d'une feuille d'aluminium scellée par une laque.
Taille de l'emballage : Les plaquettes thermoformées sont conditionnées en boîte de 5 ou 20 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les gélules ne doivent pas être ouvertes. Si une gélule est détériorée, tout contact entre la poudre et la peau ou les muqueuses doit être évité. En cas de contact de Temozolomide SUN 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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

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

5 mg gélules

EU/1/11/697/013 (5 gélules en plaquettes thermoformées)

EU/1/11/697/014 (20 gélules en plaquettes thermoformées)

20 mg gélules

EU/1/11/697/015 (5 gélules en plaquettes thermoformées)

EU/1/11/697/016 (20 gélules en plaquettes thermoformées)

100 mg gélules

EU/1/11/697/017 (5 gélules en plaquettes thermoformées)

EU/1/11/697/018 (20 gélules en plaquettes thermoformées)

140 mg gélules

EU/1/11/697/019 (5 gélules en plaquettes thermoformées)

EU/1/11/697/020 (20 gélules en plaquettes thermoformées)

180 mg gélules

EU/1/11/697/021 (5 gélules en plaquettes thermoformées)

EU/1/11/697/022 (20 gélules en plaquettes thermoformées)

250 mg gélules

EU/1/11/697/023 (5 gélules en plaquettes thermoformées)

EU/1/11/697/024 (20 gélules en plaquettes thermoformées)

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

Date de première autorisation: 13 juillet 2011

Date de dernier renouvellement: 21 avril 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

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

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

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

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS RELATIVES A L'UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

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

Sans objet.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI (PLAQUETTES THERMOFORMEES)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temozolomide SUN 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. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5x1 gélule
20x1 gélule

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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

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

Cytotoxique.

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Tout produit non utilisé ou tout déchet sera éliminé conformément aux exigences locales.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

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

EU/1/11/697/013 (5 gélules)
EU/1/11/697/014 (20 gélules)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCÉ

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Temozolomide SUN 5 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

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

Temozolomide SUN 5 mg, gélules
témozolomide
Voie orale

2. NOM TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Logo SUN Phama

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

TIRER

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI (PLAQUETTES THERMOFORMEES)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temozolomide SUN 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. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5x1 gélule
20x1 gélule

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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

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

Cytotoxique.

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Tout produit non utilisé ou tout déchet sera éliminé conformément aux exigences locales.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

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

EU/1/11/697/015 (5 gélules)
EU/1/11/697/016 (20 gélules)

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**

Temozolomide SUN 20 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

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

Temozolomide SUN 20 mg, gélules
témozolomide
Voie orale

2. NOM TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Logo SUN Phama

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

TIRER

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI (PLAQUETTES THERMOFORMEES)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temozolomide SUN 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. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5x1 gélule
20x1 gélule

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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

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

Cytotoxique.

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Tout produit non utilisé ou tout déchet sera éliminé conformément aux exigences locales.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

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

EU/1/11/697/017 (5 gélules)
EU/1/11/697/018 (20 gélules)

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

Temozolomide SUN 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

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

Temozolomide SUN 100 mg, gélules
témozolomide
Voie orale

2. NOM TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Logo SUN Phama

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

TIRER

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI (PLAQUETTES THERMOFORMEES)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temozolomide SUN 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. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5x1 gélule
20x1 gélule

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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

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

Cytotoxique.

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Tout produit non utilisé ou tout déchet sera éliminé conformément aux exigences locales.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

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

EU/1/11/697/019 (5 gélules)
EU/1/11/697/020 (20 gélules)

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**

Temozolomide SUN 140 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

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

Temozolomide SUN 140 mg, gélules
témozolomide
Voie orale

2. NOM TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Logo SUN Phama

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

TIRER

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI (PLAQUETTES THERMOFORMEES)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temozolomide SUN 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. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5x1 gélule
20x1 gélule

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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

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

Cytotoxique.

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Tout produit non utilisé ou tout déchet sera éliminé conformément aux exigences locales.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

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

EU/1/11/697/021 (5 gélules)
EU/1/11/697/022 (20 gélules)

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**

Temozolomide SUN 180 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

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

Temozolomide SUN 180 mg, gélules
témozolomide
Voie orale

2. NOM TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Logo SUN Phama

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

TIRER

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI (PLAQUETTES THERMOFORMEES)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Temozolomide SUN 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. Lire la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

5x1 gélule
20x1 gélule

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 PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

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

Cytotoxique.

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

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

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

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

Tout produit non utilisé ou tout déchet sera éliminé conformément aux exigences locales.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

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

EU/1/11/697/023 (5 gélules)
EU/1/11/697/024 (20 gélules)

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**

Temozolomide SUN 250 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

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

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN

NN

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

PLAQUETTES THERMOFORMÉES

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

Temozolomide SUN 250 mg, gélules
témozolomide
Voie orale

2. NOM TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Logo SUN Phama

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. AUTRES

TIRER

B. NOTICE

Notice: information de l'utilisateur

Temozolomide SUN 5 mg, gélules
Temozolomide SUN 20 mg, gélules
Temozolomide SUN 100 mg, gélules
Temozolomide SUN 140 mg, gélules
Temozolomide SUN 180 mg, gélules
Temozolomide SUN 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 Temozolomide SUN et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Temozolomide SUN
3. Comment prendre Temozolomide SUN
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Temozolomide SUN
6. Contenu de l'emballage et autres informations

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

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

Temozolomide SUN est utilisé pour le traitement de formes particulières de tumeurs cérébrales :

- chez les adultes atteints de glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué. Temozolomide SUN 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. Temozolomide SUN 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 Temozolomide SUN?

Ne prenez jamais Temozolomide SUN

- si vous êtes allergique au témozolomide ou à l'un des autres composants de 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 un sifflement, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.
- si certains types de cellules sanguines sont sévèrement diminués (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 ces cellules sont en nombre suffisant avant de débiter le traitement.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Temozolomide SUN

- 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 avec un glioblastome multiforme, vous pouvez recevoir Temozolomide SUN pendant 42 jours en association avec de la radiothérapie. Dans ce cas, votre médecin vous prescrira également un médicament pour aider à prévenir ce type de pneumonie (PPC).
- si vous avez eu ou pourriez avoir actuellement une infection par le virus de l'hépatite B. En effet Temozolomide SUN pourrait rendre cette hépatite B de nouveau active, potentiellement d'évolution fatale dans certains cas. Avant de commencer le traitement, vous serez soigneusement examiné par votre médecin à la recherche de signes de cette infection.
- si vous avez un faible taux de globules rouges (anémie), de globules blancs et de plaquettes, ou des troubles de la coagulation sanguine avant de débiter le traitement ou si vous les développez lors du traitement. Vous serez soumis à de fréquentes prises de sang durant le traitement afin de surveiller les effets indésirables de Temozolomide SUN sur les cellules sanguines. Votre médecin peut décider de diminuer la dose, d'interrompre, d'arrêter ou de changer votre traitement. Vous pourrez avoir besoin d'autres traitements. Dans certains cas, il peut être nécessaire de stopper le traitement par Temozolomide SUN.
- car vous pouvez avoir un faible risque de modification des cellules sanguines, incluant la leucémie.
- si vous avez des nausées (sensation d'avoir envie de vomir) et/ou vomissez ce qui correspond à des effets indésirables très fréquents de Temozolomide SUN (voir rubrique 4), votre médecin peut vous prescrire un médicament (un antiémétique) 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 Temozolomide SUN jusqu'à contrôler vos vomissements. Si vous vomissez après avoir pris votre traitement, ne prenez pas une deuxième dose le même jour.
- si vous développez de la fièvre ou les symptômes d'une infection, contactez votre médecin immédiatement.
- si vous avez plus de 70 ans, vous pouvez être plus sujet aux infections, aux contusions ou aux saignements.
- si vous présentez des troubles hépatiques ou rénaux, il se peut que votre dose de Temozolomide SUN doive 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 Temozolomide SUN chez les patients de plus de 3 ans.

Autres médicaments et Temozolomide SUN

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

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte 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 Temozolomide SUN pendant une grossesse à moins que votre médecin ne vous l'indique clairement.

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

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

Fertilité masculine

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Vous pouvez vous sentir fatigué ou somnolent avec Temozolomide SUN. 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).

Temozolomide SUN contient du lactose

Temozolomide SUN 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.

3. Comment prendre Temozolomide SUN ?

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 Temozolomide SUN. Celle-ci est déterminée en fonction de votre surface corporelle (taille et poids), si vous présentez 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 Temozolomide SUN pour éviter ou contrôler les nausées et vomissements.

Patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Si vous êtes un patient nouvellement diagnostiqué, le traitement se déroulera en deux phases :

- dans un premier temps, le traitement associé avec la radiothérapie (phase concomitante)
- suivi d'un traitement par Temozolomide SUN seul (phase de monothérapie).

Durant la phase concomitante, votre médecin débutera Temozolomide SUN à la dose de 75 mg/m² (dose usuelle). Vous prendrez cette dose chaque jour, de 42 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 Temozolomide SUN 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 Temozolomide SUN peuvent être différentes. Votre médecin calculera votre dose exacte. Il peut y avoir jusqu'à 6 périodes (cycles) de traitement. Elles durent 28 jours chacune. La dose initiale sera de 150 mg/m². Vous prendrez votre nouvelle dose de Temozolomide SUN une fois par jour pendant les 5 premiers jours (« jours de prise ») de chaque cycle. Puis, vous aurez 23 jours sans Temozolomide SUN. Ceci complète le cycle de traitement de 28 jours.

Après le Jour 28, le cycle suivant commence. Vous prendrez à nouveau Temozolomide SUN une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans Temozolomide SUN. Selon votre numération sanguine et la façon dont vous tolérez votre médicament pendant chaque cycle de traitement, la dose de Temozolomide SUN peut être ajustée, retardée ou arrêtée définitivement.

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

Un cycle de traitement par Temozolomide SUN compte 28 jours.

Vous prendrez Temozolomide SUN 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 préalablement traité par chimiothérapie, votre première dose de Temozolomide SUN 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 Temozolomide SUN sera de 150 mg/m² une fois par jour pendant les 5 premiers jours. Puis, vous aurez 23 jours sans Temozolomide SUN. Ceci complète le cycle de traitement de 28 jours.

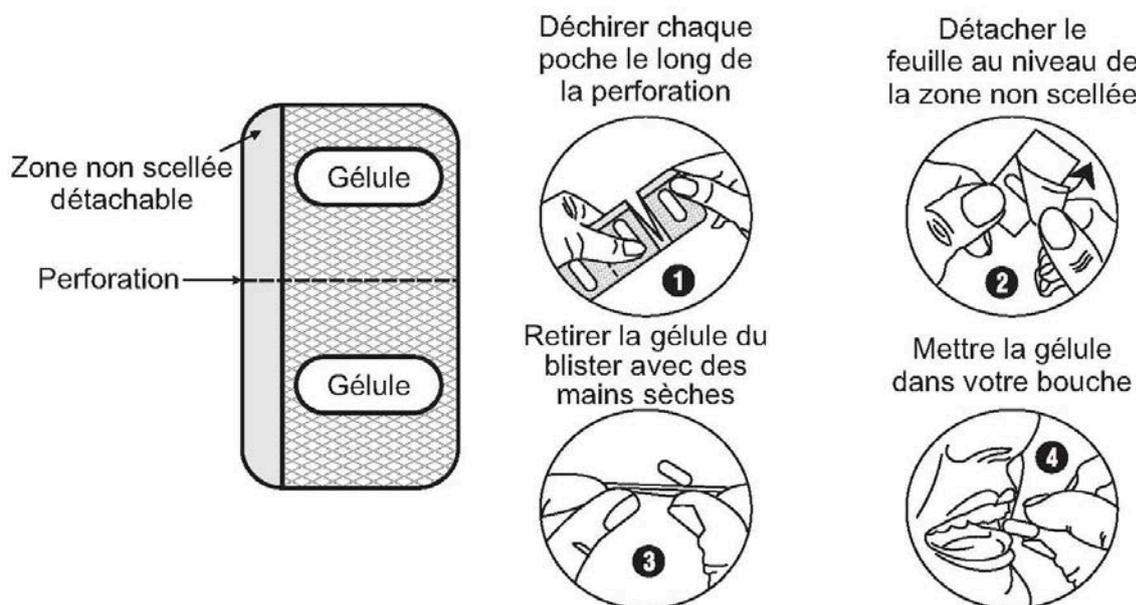
Après le Jour 28, le cycle suivant commence. Vous prendrez à nouveau Temozolomide SUN une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans Temozolomide SUN.

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

Comment prendre Temozolomide SUN ?

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

Prenez les gélules l'estomac vide, par exemple, au moins une heure avant de prendre votre petit-déjeuner. Avaler les gélules entières avec un verre d'eau. Ne pas ouvrir, ni écraser, ni mâcher les gélules. Si une 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 touchée à l'eau.



En fonction de la dose prescrite, il se peut que vous deviez prendre plus d'une gélule à la fois et que vous deviez prendre des dosages différents pour atteindre la dose. Le marquage de la gélule est différent pour chaque dosage (voir dans le tableau ci-dessous).

Dosage	Marquage
Temozolomide SUN 5 mg, gélules	890 & 5 mg
Temozolomide SUN 20 mg, gélules	891 & 20 mg
Temozolomide SUN 100 mg, gélules	892 & 100 mg
Temozolomide SUN 140 mg, gélules	929 & 140 mg
Temozolomide SUN 180 mg, gélules	930 & 180 mg
Temozolomide SUN 250 mg, gélules	893 & 250 mg

Vous devez être certain d'avoir compris et de vous rappeler ce qui suit :

- Le nombre de gélules que vous devez prendre par jour de prise. Demandez à votre médecin ou à votre pharmacien de l'inscrire (avec le marquage).
- Les jours qui 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 cycle précédent.

Prenez toujours Temozolomide SUN comme vous l'a indiqué votre médecin. En cas de doute, il est très important de consulter votre médecin ou votre pharmacien. Les erreurs sur la façon dont vous prenez ce médicament peuvent avoir de lourdes conséquences sur votre santé.

Si vous avez pris plus de Temozolomide SUN que vous n'auriez dû

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

Si vous oubliez de prendre Temozolomide SUN

Prenez la dose oubliée dès que possible le jour même. 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 oublié de prendre sauf si votre médecin en décide autrement.

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 votre médecin immédiatement si vous présentez l'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
- de frissons
- un mal de tête sévère persistant.

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

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

Les effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) sont :

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

Les effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) sont :

- infections, infections orales, infections des plaies
- réduction du nombre de cellules sanguines (neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie)
- réaction allergique
- augmentation du sucre dans le sang
- troubles de la mémoire, dépression, anxiété, confusion, incapacité à s'endormir ou à rester endormi
- troubles de la coordination et de l'équilibre
- difficulté à se concentrer, modification de l'état mental ou de la vigilance, troubles de la mémoire
- étourdissements, sensations altérées, sensation de fourmillements, secousse, goût anormal
- perte partielle de la vision, vision anormale, vision double, yeux 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.

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) sont :

- infections cérébrales (méningo-encéphalite herpétique) ayant parfois entraîné une issue fatale
- infections 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 à 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 Temozolomide SUN

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. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Prévenez votre pharmacien si vous constatez un changement de 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 Temozolomide SUN

- La substance active est le témozolomide.
Temozolomide SUN 5 mg, gélules : Chaque gélule contient 5 mg de témozolomide.
Temozolomide SUN 20 mg, gélules : Chaque gélule contient 20 mg de témozolomide.
Temozolomide SUN 100 mg, gélules : Chaque gélule contient 100 mg de témozolomide.
Temozolomide SUN 140 mg, gélules : Chaque gélule contient 140 mg de témozolomide.
Temozolomide SUN 180 mg, gélules : Chaque gélule contient 180 mg de témozolomide.
Temozolomide SUN 250 mg, gélules : Chaque gélule contient 250 mg de témozolomide.
- Les autres composants sont :
Contenu de la gélule : lactose, glycolate d'amidon sodique (type B), acide tartarique, acide stéarique (voir rubrique 2 « Temozolomide SUN contient du lactose »).
Paroi de la gélule : gélatine, dioxyde de titane (E171), laurylsulfate de sodium
Encre de marquage :
Temozolomide SUN 5 mg, gélules : laque, propylène glycol, oxyde de fer jaune (E172), bleu n° 1/laque aluminique de bleu brillant FCF (E133).
Temozolomide SUN 20 mg, gélules : laque, propylène glycol, oxyde de fer jaune (E172).
Temozolomide SUN 100 mg, gélules : laque, propylène glycol, oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172), dioxyde de titane (E171).
Temozolomide SUN 140 mg, gélules : laque, propylène glycol, dioxyde de titane (E171), Bleu n° 1/laque aluminique de bleu brillant FCF (E133).
Temozolomide SUN 180 mg, gélules : laque, propylène glycol, oxyde de fer rouge (E172).
Temozolomide SUN 250 mg, gélules : laque, propylène glycol, oxyde de fer noir (E172).

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

5 mg gélules

Les gélules de Temozolomide SUN 5 mg ont un corps opaque blanc et une coiffe et elles sont marquées en encre verte. La coiffe est marquée de «890». Le corps est marqué de «5 mg» et de 2 bandes.

20 mg gélules

Les gélules de Temozolomide SUN 20 mg ont un corps opaque blanc et une coiffe et elles sont marquées en encre jaune. La coiffe est marquée de «891». Le corps est marqué de «20 mg» et de 2 bandes.

100 mg gélules

Les gélules de Temozolomide SUN 100 mg ont un corps opaque blanc et une coiffe et elles sont marquées en encre rose. La coiffe est marquée de «892». Le corps est marqué de «100 mg» et de 2 bandes.

140 mg gélules

Les gélules de Temozolomide SUN 140 mg ont un corps opaque blanc et une coiffe et elles sont marquées en encre bleue. La coiffe est marquée de «929». Le corps est marqué de «140 mg» et de 2 bandes.

180 mg gélules

Les gélules de Temozolomide SUN 180 mg ont un corps opaque blanc et une coiffe et elles sont marquées en encre rouge. La coiffe est marquée de «930». Le corps est marqué de «180 mg» et de 2 bandes.

250 mg gélules

Les gélules de Temozolomide SUN 250 mg ont un corps opaque blanc et une coiffe et elles sont marquées en encre noire. La coiffe est marquée de «893». Le corps est marqué de «250 mg» et de 2 bandes.

Les gélules sont disponibles en boîte de plaquettes thermoformées contenant 5 gélules. Les boîtes de 20 gélules contiennent 4 plaquettes thermoformées de 5 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Pays-Bas

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

**België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/
Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/
Κύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/
Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/
Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige**

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/
Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Nīderlande/Nyderlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/
L-Olanda/Nederland/Nederland/Niederlande/Países Baixos/
Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederländerna/Nederländerna
Tel./τελ./tlf./τηλ./Σίμι/τηλ./Tlf./Puh./
+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH
Hemmelrather Weg 201
51377 Leverkusen
Deutschland
tel. +49 214 403 990

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.
Rambla de Catalunya 53-55
08007 Barcelona
España
tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France
11-15, Quai de Dion Bouton
92800 Puteaux
France
Tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl
Viale Giulio Richard, 1
20143 Milano
Italia
tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. Z o. o.
ul. Kubickiego 11
02-954 Warszawa
Polska
Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.
Str. Fabricii nr 124
Cluj-Napoca, Județul Cluj
România
Tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
Tel. +44 (0) 208 848 8688

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

Autres sources d'informations

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