

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Témozolomide Accord 20 mg, gélules.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 20 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire: Une gélule contient 14,6 mg de lactose anhydre.
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Les gélules sont jaunes/blanches, marquées "TMZ" sur la coiffe et "20" sur le corps.

Chaque gélule mesure environ 11 mm de longueur.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Témozolomide Accord 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 Accord 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 Accord 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

Le 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.

<u>Tableau 1. Interruption temporaire ou arrêt définitif du traitement par TMZ pendant la phase concomitante par radiothérapie et TMZ</u>		
Toxicité	Interruption temporaire ^a du TMZ	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 remplies : 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, le TMZ est administré jusqu'à 6 cycles de traitement en monothérapie. La dose pendant le cycle 1 (monothérapie) est de 150 mg/m^2 une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans traitement. Au début du cycle 2, la dose est augmentée à 200 mg/m^2 si la toxicité non hématologique CTC pour le cycle 1 est de Grade ≤ 2 (excepté pour l'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/m^2 par jour pour les 5 premiers jours de chaque cycle suivant à moins qu'une toxicité apparaisse. Les diminutions de dose et les arrêts pendant la phase de monothérapie doivent être effectués selon les tableaux 2 et 3.

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

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

Niveau de dose	Dose de TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{jour}$)	Remarques
-1	100	Diminution pour toxicité antérieure
0	150	Dose pendant le cycle 1
1	200	Dose pendant les cycles 2 à 6 en l'absence de toxicité

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

Toxicité	Diminution du TMZ d'un niveau de dose ^a	Arrêt du 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 : <ul style="list-style-type: none"> • 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, le 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 particulières

Population pédiatrique

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

Patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale

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

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

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

4.3 Contre-indications

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

Hypersensibilité à la dacarbazine (DTIC).

Myélosuppression sévère (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Infections opportunistes et réactivation d'infections

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

Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

Dans un essai pilote, les patients ayant reçu du TMZ de manière concomitante avec la RT 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 du TMZ de manière concomitante avec la RT pendant 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 le 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). Des examens de la fonction hépatique doivent être effectués avant l'initiation du traitement. En cas d'anomalie, la décision d'initier le traitement par Temozolomide devra prendre en compte le rapport bénéfice/risque pour chaque patient ainsi que le risque potentiel d'insuffisance hépatique fatale. 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. Chez tous les patients, les examens de la fonction hépatique devront être réalisés après chaque cycle de traitement. Chez les patients ayant des perturbations significatives de la fonction hépatique, le rapport bénéfice/risque devra être évalué pour la poursuite du traitement. La toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines ou plus après le dernier traitement par Temozolomide.

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.

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 et fortement recommandée pendant la phase de monothérapie.

Patients avec un gliome malin en progression ou récidive

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

Paramètres biologiques

Chez les patients traités avec TMZ, une myélosuppression peut survenir, y compris une pancytopénie prolongée pouvant entraîner une anémie aplasique qui dans certains cas, a eu une issue fatale. Dans certains cas, l'exposition concomitante à des médicaments pouvant être à l'origine d'une anémie aplasique, y compris la carbamazépine, phénytoïne et 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 de PNN $> 1,5 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes $> 100 \times 10^9/l$. Si le taux de PNN tombe à une valeur $< 1,0 \times 10^9/l$ ou le taux de plaquettes est $< 50 \times 10^9/l$ pendant n'importe quel cycle, la dose doit être diminuée d'un niveau au prochain cycle (voir rubrique 4.2). Les niveaux de doses incluent 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 , et 200 mg/m^2 . La plus basse dose recommandée est 100 mg/m^2 .

Population pédiatrique

Il n'existe aucune expérience clinique de l'utilisation du 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 le TMZ est administré chez les patients âgés.

Hommes traités

Il est conseillé aux hommes traités par TMZ de ne pas procréer jusqu'à 6 mois après la dernière dose prise et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'initier le traitement (voir rubrique 4.6).

Lactose

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

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 Accord 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'interactions n'ont été réalisées que chez l'adulte.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse lorsqu'elles reçoivent TMZ.

Grossesse

Il n'existe aucune donnée chez la femme enceinte. Lors des études précliniques conduites chez le rat et le lapin ayant reçu une dose de 150 mg/m^2 , des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus ont été démontrés (voir rubrique 5.3). Témzolomide Accord 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 le TMZ est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par TMZ.

Fertilité masculine

Le TMZ peut avoir des effets génotoxiques. Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par TMZ de ne pas procréer jusqu'à 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
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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

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 ^c , 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
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

Tableau 4. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée, constipation, nausées, vomissements
Fréquent :	Stomatite, douleur abdominale ^b , 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
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 du 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 du TMZ respectivement chez 8 % et 4 % des patients. La myélosuppression était prévisible (habituellement lors des premiers cycles de traitement, avec un nadir entre le Jour 21 et le Jour 28), et rapidement réversible, généralement en 1 - 2 semaines. Il n'a pas été observé de myélosuppression cumulative. La présence de thrombocytopénie peut augmenter le risque de saignements, et la présence de neutropénie ou de leucopénie peut augmenter le risque d'infection.

Genre

Dans une analyse pharmacocinétique de population d'un essai clinique, il y a eu 101 femmes et 169 hommes pour qui les taux de nadir des neutrophiles étaient disponibles et 110 femmes et 174 hommes pour qui les taux de nadir des plaquettes étaient disponibles. Il y a eu des taux supérieurs de neutropénie de Grade 4 ($PNN < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % *versus* 5 %, et de thrombocytopénie ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % *versus* 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 mis en place si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Agents antinéoplasiques - Autres agents alkylants, code ATC : L01A X03

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 la RT seule (n=286). Les patients dans le bras TMZ + RT ont reçu du 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 RT 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).

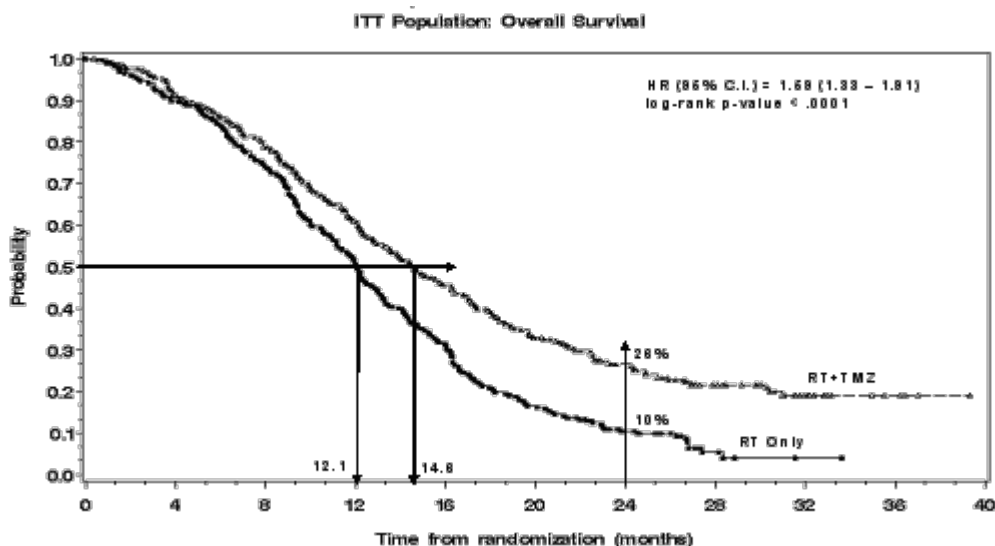


Figure 1 Courbe de Kaplan-Meier pour la survie globale (population Intent-to-Treat)

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 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 – Chi2 : $p = 0,008$) 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 %) (Chi2 : $p = 0,019$). 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 identique aux résultats de survie sans progression. Pour la population histologiquement éligible, les résultats d'efficacité étaient identiques. 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

Le 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 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 aux MTIC et AIC est ~ 2,4 % et 23 %, respectivement. *In vivo*, le $t_{1/2}$ du MTIC était similaire à celui du TMZ, 1,8 heures.

Absorption

Après administration orale chez l'adulte, le TMZ est rapidement absorbé avec des pics de concentration observés parfois dès 20 minutes après administration (temps moyen compris entre 0,5 et 1,5 heures). Après administration orale de TMZ marqué au 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 ¹⁴C 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-amino-imidazole-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 particulières

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 réactions indésirables 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu de la gélule

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

Paroi de la gélule

Gelatine, eau, dioxyde de titane (E171) et oxyde de fer jaune (E172).

Marquage

laque,

,
propylène glycol,
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

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

A conserver dans le flacon d'origine à l'abri de l'humidité

Conserver le flacon soigneusement fermé.

Sachet

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

À conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon

Flacons de verre ambré de type III munis de bouchons sécurité-enfant en polypropylène et d'un dessicant, contenant 5 ou 20 gélules.

La boîte contient un flacon.

Sachet

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

Chaque sachet contient 1 gélule.

Présentations de 5 ou 20 gélules emballées sous sachets individuels

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 Accord 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 MARCHE

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,
Espagne

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/10/615/005
EU/1/10/615/006
EU/1/10/615/027
EU/1/10/615/028

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

Date de première autorisation : 15 mars 2010
Date du dernier renouvellement : 12 janvier 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

JJ mois AAAA

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