

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Taro-Temozolomide

(capsules de témozolomide)

5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg et 250 mg, reconnue

Antinéoplasique

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive,
Brampton (Ontario) Canada
L6T 1C1

Date de préparation :

17 octobre 2018

Numéro de la demande : 220424

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	18
SURDOSAGE.....	21
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	21
STABILITÉ ET ENTREPOSAGE.....	22
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	22
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	25
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	25
ESSAIS CLINIQUES.....	26
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	33
TOXICOLOGIE	37
RÉFÉRENCES.....	49
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	50

Taro-Temozolomide

(capsules de témozolomide)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENT SOMMAIRE SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Capsules dosées à 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg et 250 mg	<i>Lactose anhydre Voir la section Formes posologiques, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Taro-Temozolomide (capsules de témozolomide) est indiqué :

- comme traitement concomitant à la radiothérapie chez les adultes atteints d'un glioblastome multiforme (GBM) nouvellement diagnostiqué, puis comme traitement d'entretien;
- pour traiter des adultes atteints d'un glioblastome multiforme ou d'un astrocytome anaplasique (AA) et chez lesquels on a documenté, après l'administration d'un traitement type, une première récurrence de la tumeur ou l'évolution de la maladie.

CONTRE-INDICATIONS

- L'utilisation de Taro-Temozolomide est contre-indiquée chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à ses ingrédients ou à la dacarbazine (DTIC).
- L'emploi de Taro-Temozolomide n'est pas recommandé chez les patients ayant une myélosuppression grave.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Taro-Temozolomide doit être prescrit par un professionnel de la santé qualifié et expérimenté dans l'usage des traitements antinéoplasiques.

Les effets indésirables d'importance clinique suivants peuvent survenir :

- Myélosuppression, y compris la neutropénie et la thrombocytopénie ainsi qu'une pancytopenie prolongée pouvant se solder par une anémie aplasique qui, dans certains cas, peut avoir une issue fatale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonction hématologique – Myélosuppression**).
- Une atteinte hépatique, y compris une insuffisance hépatique fatale, a été signalée chez des patients traités avec du témozolomide (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**).

La posologie de Taro-Temozolomide pourrait devoir être ajustée ou le traitement interrompu (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Généralités

Le médecin traitant doit user de sa discrétion lorsqu'il utilise Taro-Temozolomide chez des personnes ayant un piètre indice fonctionnel ou souffrant d'une maladie invalidante grave ou d'une infection lorsque les risques inhérents au traitement l'emportent sur les bienfaits que le patient pourrait en retirer.

Interactions médicamenteuses :

L'utilisation conjointe du médicament avec de l'acide valproïque a été associée à une diminution légère, mais statistiquement significative de la clairance de Taro-Temozolomide.

L'utilisation concomitante de Taro-Temozolomide avec d'autres agents utilisés en chimiothérapie n'a pas été évaluée de façon exhaustive. Son utilisation conjointe avec d'autres agents alcoylants pourrait aggraver la myélosuppression.

Appareil gastro-intestinal

Traitement antiémétique :

Les nausées et vomissements sont très souvent associés au traitement au moyen de Taro-Temozolomide. Voici le protocole à suivre pour prendre en charge ces symptômes :

Patients ayant un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué :

- il est recommandé d'instituer une prophylaxie antiémétique avant l'administration de la dose initiale du traitement concomitant au moyen de Taro-Temozolomide,
- il est fortement conseillé d'entreprendre une prophylaxie antiémétique pendant la phase de traitement d'entretien.

Patients atteints d'un gliome évolutif ou récidivant :

Les patients qui ont été pris de vomissements graves (de grade 3 ou 4) lors de cycles de traitement antérieurs pourraient avoir besoin d'un traitement antiémétique.

Fonction hématologique

Myélosuppression :

Taro-Temozolomide est un médicament antitumoral alcoylant. Une myélosuppression grave peut survenir et constitue un effet indésirable limitant la dose. Le traitement au moyen de Taro-Temozolomide est associé à une neutropénie de grades 3 et 4 et à une thrombocytopénie de grades 3 et 4. Des analyses sanguines appropriées doivent être réalisées avant et pendant le traitement. La posologie pourrait devoir être ajustée ou le traitement interrompu selon les résultats des analyses (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Surveillance et analyses de laboratoire, EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION – Administration**).

Les patients traités au moyen de Taro-Temozolomide chez qui survient une myélosuppression peuvent présenter une pancytopenie prolongée pouvant se solder par une anémie aplasique qui s'est révélée mortelle dans certains cas. Chez certains patients, la prise concomitante de médicaments associés à l'anémie aplasique, notamment la carbamazépine, la phénytoïne et l'association sulfaméthoxazole-triméthoprime complique l'évaluation.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Des cas d'hépatotoxicité, incluant une élévation des enzymes hépatiques, une hyperbilirubinémie, une cholestase et une hépatite survenus lors du traitement au moyen de Taro-Temozolomide, ont été rapportés après la commercialisation du produit (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES – Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit**). Une atteinte hépatique, y compris une insuffisance hépatique fatale, a été signalée chez des patients traités avec du témozolomide. Une évaluation complète de la fonction hépatique est recommandée avant d'amorcer le traitement. En présence d'anomalies, le médecin doit évaluer les risques et les bienfaits escomptés avant de commencer le traitement avec le témozolomide, y compris la possibilité d'une insuffisance hépatique fatale. Chez les patients qui suivent un cycle de traitement de 42 jours, la fonction hépatique doit être réévaluée à la moitié du cycle. La fonction hépatique de tous les patients doit être évaluée après chacun des cycles de traitement. Chez les patients présentant d'importants troubles hépatiques, le médecin doit évaluer les risques et les bienfaits associés à la poursuite du traitement. Une toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines après l'administration du dernier traitement avec le témozolomide, ou même plus tard. En l'absence d'études formelles menées chez des patients présentant une altération grave de la fonction hépatique, le médecin traitant doit exercer sa discrétion en pesant les risques et les bénéfices du traitement au moyen de Taro-Temozolomide chez ces personnes.

De plus, des cas d'hépatite causée par une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ayant parfois entraîné la mort ont été signalés. Avant d'instaurer un traitement, il faut effectuer un dépistage du VHB. Pour les patients montrant des signes d'infection actuelle ou antérieure par le VHB, il faut vérifier les résultats de leurs analyses de laboratoire et surveiller les signes cliniques relatifs à une hépatite ou à une réactivation du VHB au cours du traitement par Taro-Temozolomide et pendant plusieurs mois après le traitement. Le traitement des patients qui présentent des signes d'hépatite B active doit être interrompu.

Infection

Des cas d'encéphalite herpétique, y compris des cas ayant entraîné la mort, ont été signalés principalement lorsque le produit était utilisé en association avec la radiothérapie. Tous les

patients, notamment ceux ayant déjà été infectés par le virus de l'herpès simplex, doivent faire l'objet d'une surveillance quant aux signes et aux symptômes de l'encéphalite herpétique au cours du traitement.

Fonction rénale

En l'absence d'études formelles menées chez des patients présentant une altération grave de la fonction rénale, le médecin traitant doit exercer sa discrétion en pesant les risques et les bénéfices du traitement au moyen de Taro-Temozolomide chez ces personnes.

Appareil respiratoire

Les patients qui ont reçu Taro-Temozolomide comme traitement en association avec la radiothérapie au cours d'une étude clinique pilote ayant porté sur le schéma thérapeutique prolongé de 42 jours se sont montrés particulièrement vulnérables à la pneumonie imputable à *Pneumocystis carinii* (PCP). Par conséquent, un traitement prophylactique contre ce type d'infection est nécessaire pour tous les patients traités au moyen de l'association Taro-Temozolomide-radiothérapie dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 42 jours (49 jours au maximum). Les cas de PCP peuvent être plus fréquents quand Taro-Temozolomide est administré suivant un schéma thérapeutique prolongé. Ceci étant, tous les patients qui reçoivent Taro-Temozolomide, particulièrement ceux qui prennent des corticostéroïdes, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler l'apparition de symptômes de la PCP, peu importe le schéma thérapeutique qui leur est prescrit.

Des cas de pneumonite et de pneumonite interstitielle ont été signalés depuis la commercialisation du produit. Ces affections peuvent être fatales.

Fonction sexuelle/reproduction

Hommes : Comme Taro-Temozolomide peut avoir des effets génotoxiques, les hommes qui prennent ce médicament devraient aussi utiliser un contraceptif efficace. Il est conseillé aux hommes traités au moyen de Taro-Temozolomide de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement ni au cours des 6 mois suivant son interruption et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'entreprendre le traitement, en raison d'une éventuelle stérilité irréversible imputable à Taro-Temozolomide.

Peau

Des cas de réactions dermatologiques graves, dont le syndrome de Stevens-Johnson (SJS) et la nécrolyse épidermique toxique, ont été signalés depuis la commercialisation du produit. Ces réactions peuvent être fatales. Les mesures appropriées doivent être prises, y compris l'étroite surveillance du patient, lorsqu'un syndrome de Stevens-Johnson ou une nécrolyse épidermique toxique sont soupçonnés. L'interruption de tout médicament concomitant soupçonné de contribuer au syndrome de Stevens-Johnson ou à la nécrolyse épidermique toxique ainsi que celle de Taro-Temozolomide doivent être évaluées.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de ce médicament chez les femmes enceintes. Lors d'études précliniques réalisées chez des rates et des lapines auxquelles on avait administré 150 mg/m² de la substance, des effets tératogènes ou des effets toxiques chez

le fœtus ont été notés. Par conséquent, Taro-Temozolomide ne devrait pas être administré à des femmes enceintes. Si l'emploi de Taro-Temozolomide est envisagé chez une femme enceinte, celle-ci doit être informée des risques possibles pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent un traitement à l'aide de Taro-Temozolomide et pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

Femmes qui allaitent : On ignore si Taro-Temozolomide est excrété dans le lait maternel. L'allaitement devrait donc être cessé au cours du traitement avec Taro-Temozolomide.

Enfants (> 3 ans et < 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de Taro-Temozolomide n'ont pas encore été établies de façon exhaustive chez les enfants.

Personnes âgées (> 70 ans) : Il semble que les risques de neutropénie et de thrombocytopénie soient plus élevés chez les personnes âgées que chez les patients plus jeunes.

Surveillance et analyses de laboratoire

Une évaluation complète de la fonction hépatique est recommandée avant d'amorcer le traitement. En présence d'anomalies, le médecin doit évaluer les risques et les bienfaits escomptés avant de commencer le traitement avec le témozolomide, y compris la possibilité d'une insuffisance hépatique fatale. Chez les patients qui suivent un cycle de traitement de 42 jours, la fonction hépatique doit être réévaluée à la moitié du cycle. La fonction hépatique de tous les patients doit être évaluée après chacun des cycles de traitement.

Une toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines après l'administration du dernier traitement avec le témozolomide, ou même plus tard.

Le dépistage d'une infection par le VHB doit être effectué avant d'instaurer un traitement. Pour les patients montrant des signes d'infection actuelle ou antérieure par le VHB, il faut vérifier les résultats de leurs analyses de laboratoire et surveiller les signes cliniques relatifs à la réactivation d'une infection par le VHB au cours du traitement par Taro-Temozolomide et pendant plusieurs mois après le traitement. Le traitement des patients qui présentent des signes d'hépatite B active doit être interrompu."

Phase de traitement concomitant chez les adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué :

Taro-Temozolomide est administré à raison d'une dose de 75 mg/m²/jour pendant 42 jours en association avec la radiothérapie (60 Gy administrés en 30 fractions). Une formule sanguine complète doit être réalisée avant d'entreprendre le traitement et toutes les semaines pendant le traitement. Pendant cette phase, l'administration de Taro-Temozolomide doit être interrompue ou abandonnée sur la base des critères de toxicité hématologiques et non hématologiques (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Phase d'entretien chez les adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué ou chez les patients atteints de gliomes malins récidivants ou évolutifs à la suite d'un traitement type :

Taro-Temozolomide doit être administré à raison d'une dose de 150 ou 200 mg/m² une fois par

jour, pendant 5 jours, pour chaque cycle de 28 jours. Avant l'administration du traitement, le 1^{er} jour de chaque cycle, on doit obtenir les valeurs suivantes : nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ et nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$. Un hémogramme complet doit être réalisé au 22^e jour (soit 21 jours après la première dose), ou au cours des 48 heures qui suivent. Il doit être répété toutes les semaines jusqu'à ce que le NAN se situe au-dessus de $1,5 \times 10^9/L$ et que le nombre de plaquettes dépasse $100 \times 10^9/L$. Si le NAN chute à moins de $1,0 \times 10^9/L$ ou si le nombre de plaquettes est inférieur à $50 \times 10^9/L$ pendant un cycle quelconque, il faut réduire la dose d'un niveau lors du cycle suivant, selon la valeur la plus basse de l'hémogramme (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Ces niveaux sont les suivants : 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 et 200 mg/m^2 . La dose minimale recommandée est de 100 mg/m^2 .

EFFETS INDÉSIRABLES

Expérience acquise durant les études cliniques portant sur des patients traités au moyen du témozolomide en capsules

Patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Le tableau 1 répertorie les effets indésirables survenus pendant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien (la relation de causalité n'a pas été déterminée au cours des études cliniques) chez des patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué.

<i>Tableau 1. Le témozolomide et la radiothérapie : effets indésirables survenus pendant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien</i>			
Fonction, système ou appareil	Témzolomide + radiothérapie concomitante n = 288* n (%)	Témzolomide Traitement d'entretien n = 224 n (%)	Total n = 288 n (%)
<u>Infections et infestations</u>			
Candidose buccale	4 (1 %)	5 (2 %)	7 (2 %)
Herpès simplex	4 (1 %)	2 (1 %)	6 (2 %)
Zona	0 (0 %)	3 (1 %)	3 (1 %)
Infection	4 (1 %)	8 (4 %)	12 (4 %)
Symptômes pseudogrippaux	0 (0 %)	3 (1 %)	3 (1 %)
Pharyngite	2 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Infection des plaies	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
<u>Troubles hématologiques et lymphatiques</u>			
Anémie	3 (1 %)	4 (2 %)	6 (2 %)
Neutropénie fébrile	2 (1 %)	4 (2 %)	6 (2 %)
Leucopénie	6 (2 %)	5 (2 %)	10 (3 %)
Lymphocytopénie	7 (2 %)	2 (1 %)	7 (2 %)
Neutropénie	6 (2 %)	7 (3 %)	10 (3 %)
Thrombocytopénie	11 (4 %)	19 (8 %)	29 (10 %)
Pétéchies	1 (< 1 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
<u>Troubles endocriniens</u>			
Trouble cushingoïde	4 (1 %)	2 (1 %)	6 (2 %)
<u>Troubles métaboliques et nutritionnels</u>	56 (19 %)		

Tableau 1. Le témozolomide et la radiothérapie : effets indésirables survenus pendant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien			
Fonction, système ou appareil	Témzolomide + radiothérapie concomitante n = 288* n (%)	Témzolomide Traitement d'entretien n = 224 n (%)	Total n = 288 n (%)
Anorexie	3 (1 %)	61 (27 %)	91 (32 %)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	7 (2 %)	1 (< 1 %)	4 (1 %)
Hyperglycémie	2 (1 %)	3 (1 %)	9 (3 %)
Hypokaliémie	5 (2 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Perte pondérale	4 (1 %)	7 (3 %)	11 (4 %)
Gain pondéral		3 (1 %)	6 (2 %)
Troubles psychiatriques			
Agitation	2 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Amnésie	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Anxiété	5 (2 %)	8 (4 %)	10 (3 %)
Apathie	2 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Trouble du comportement	2 (1 %)	1 (< 1 %)	2 (1 %)
Dépression	3 (1 %)	6 (3 %)	8 (3 %)
Labilité émotionnelle	5 (2 %)	7 (3 %)	10 (3 %)
Hallucinations	2 (1 %)	2 (1 %)	4 (1 %)
Insomnie	14 (5 %)	9 (4 %)	18 (6 %)
Troubles du système nerveux			
Aphasie	9 (3 %)	5 (2 %)	11 (4 %)
Ataxie	3 (1 %)	3 (1 %)	5 (2 %)
Hémorragie cérébrale	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Perte d'équilibre	5 (2 %)	4 (2 %)	9 (3 %)
Altération de la fonction cognitive	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Difficultés de concentration	6 (2 %)	6 (3 %)	10 (3 %)
Confusion	11 (4 %)	12 (5 %)	22 (8 %)
Troubles de la conscience	5 (2 %)	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Convulsions	17 (6 %)	25 (11 %)	36 (13 %)
Incoordination	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Étourdissements	12 (4 %)	12 (5 %)	22 (8 %)
Dysphasie	4 (1 %)	9 (4 %)	10 (3 %)
Troubles extrapyramidaux	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Anomalie de la démarche	4 (1 %)	3 (1 %)	7 (2 %)
Céphalées	56 (19 %)	51 (23 %)	87 (30 %)
Hémi-parésie	4 (1 %)	8 (4 %)	10 (3 %)
Hémiplégie	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Hyperesthésie	2 (1 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
Hypoesthésie	2 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Pertes de mémoire	8 (3 %)	16 (7 %)	21 (7 %)
Trouble neurologique (SAI)	3 (1 %)	6 (3 %)	7 (2 %)
Neuropathie	8 (3 %)	6 (3 %)	12 (4 %)
Paresthésie	6 (2 %)	4 (2 %)	7 (2 %)
Neuropathie périphérique	2 (1 %)	4 (2 %)	5 (2 %)
Troubles sensoriels	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Somnolence	5 (2 %)	5 (2 %)	10 (3 %)

Tableau 1. Le témozolomide et la radiothérapie : effets indésirables survenus pendant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien			
Fonction, système ou appareil	Témzolomide + radiothérapie concomitante n = 288* n (%)	Témzolomide Traitement d'entretien n = 224 n (%)	Total n = 288 n (%)
Troubles de la parole	6 (2 %)	9 (4 %)	14 (5 %)
État de mal épileptique	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Tremblements	7 (2 %)	9 (4 %)	14 (5 %)
<u>Troubles oculaires</u>			
Diplopie	1 (< 1 %)	5 (2 %)	6 (2 %)
Douleur oculaire	3 (1 %)	2 (1 %)	4 (1 %)
Sécheresse oculaire	1 (< 1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Hémianopsie	2 (1 %)	1 (< 1 %)	2 (1 %)
Vue brouillée	26 (9 %)	17 (8 %)	33 (11 %)
Troubles de la vue	2 (1 %)	2 (1 %)	4 (1 %)
Altération de l'acuité visuelle	2 (1 %)	3 (1 %)	4 (1 %)
Lacunes du champ visuel	4 (1 %)	5 (2 %)	7 (2 %)
<u>Troubles auriculaires et labyrinthiques</u>			
Surdité	1 (< 1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Otalgie	3 (1 %)	3 (1 %)	5 (2 %)
Déficience auditive	8 (3 %)	10 (4 %)	13 (5 %)
Hyperacousie	2 (1 %)	1 (< 1 %)	2 (1 %)
Otite moyenne	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Acouphènes	4 (1 %)	4 (2 %)	6 (2 %)
Vertiges	1 (< 1 %)	3 (1 %)	3 (1 %)
<u>Troubles cardiaques</u>			
Palpitations	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
<u>Troubles vasculaires</u>			
Thrombose veineuse profonde	5 (2 %)	4 (2 %)	8 (3 %)
Œdème	6 (2 %)	2 (1 %)	8 (3 %)
Œdème de la jambe	6 (2 %)	4 (2 %)	9 (3 %)
Œdème périphérique	0 (0 %)	3 (1 %)	3 (1 %)
Embolie pulmonaire	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Hémorragie	7 (2 %)	7 (3 %)	13 (5 %)
Hypertension	2 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
<u>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</u>			
Bronchite	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Toux	15 (5 %)	19 (8 %)	26 (9 %)
Dyspnée	11 (4 %)	12 (5 %)	19 (7 %)
Congestion nasale	2 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Pneumonie	4 (1 %)	2 (1 %)	6 (2 %)
Infection des voies aériennes supérieures	4 (1 %)	2 (1 %)	6 (2 %)
Sinusite	1 (< 1 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
<u>Troubles gastro-intestinaux</u>			
Distension abdominale	1 (< 1 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
Douleur abdominale	7 (2 %)	11 (5 %)	15 (5 %)
Constipation	53 (18 %)	49 (22 %)	87 (30 %)

Tableau 1. Le témozolomide et la radiothérapie : effets indésirables survenus pendant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien			
Fonction, système ou appareil	Témozolomide + radiothérapie concomitante n = 288* n (%)	Témozolomide Traitement d'entretien n = 224 n (%)	Total n = 288 n (%)
Diarrhée	18 (6 %)	23 (10 %)	36 (13 %)
Dyspepsie	9 (3 %)	4 (2 %)	10 (3 %)
Dysphagie	6 (2 %)	6 (3 %)	9 (3 %)
Incontinence fécale	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Troubles gastro-intestinaux	1 (< 1 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
Gastroentérite	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Hémorroïdes	1 (< 1 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
Sécheresse de la bouche	1 (< 1 %)	5 (2 %)	6 (2 %)
Nausées	105 (36 %)	110 (49 %)	165 (57 %)
Stomatite	19 (7 %)	20 (9 %)	36 (13 %)
Vomissements	57 (20 %)	66 (29 %)	106 (37 %)
<u>Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés</u>			
Alopécie	199 (69 %)	124 (55 %)	208 (72 %)
Dermatite	8 (3 %)	1 (< 1 %)	9 (3 %)
Sécheresse de la peau	7 (2 %)	11 (5 %)	17 (6 %)
Érythème	14 (5 %)	2 (1 %)	16 (6 %)
Dermatite exfoliative	4 (1 %)	0 (0 %)	4 (1 %)
Réactions de photosensibilité	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Anomalies de la pigmentation	4 (1 %)	2 (1 %)	5 (2 %)
Prurit	11 (4 %)	11 (5 %)	20 (7 %)
Éruptions cutanées	56 (19 %)	29 (13 %)	74 (26 %)
Transpiration accrue	1 (< 1 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
<u>Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif</u>			
Arthralgie	7 (2 %)	14 (6 %)	17 (6 %)
Dorsalgie	2 (1 %)	3 (1 %)	5 (2 %)
Douleur d'origine musculosquelettique	2 (1 %)	4 (2 %)	6 (2 %)
Faiblesse musculaire	8 (3 %)	6 (3 %)	11 (4 %)
Myalgie	3 (1 %)	7 (3 %)	9 (3 %)
Myopathie	3 (1 %)	3 (1 %)	5 (2 %)
<u>Troubles rénaux et urinaires</u>			
Dysurie	1 (< 1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Pollakiurie	5 (2 %)	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Incontinence urinaire	6 (2 %)	4 (2 %)	10 (3 %)
<u>Troubles de l'appareil reproducteur et des seins</u>			
Aménorrhée	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
Douleur mammaire	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
Impuissance	1 (1 %)	0 (0 %)	1 (1 %)
Ménorragie	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
Hémorragie vaginale	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)
Vaginite	0 (0 %)	1 (1 %)	1 (1 %)

Tableau 1. Le témozolomide et la radiothérapie : effets indésirables survenus pendant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien			
Fonction, système ou appareil	Témozolomide + radiothérapie concomitante n = 288* n (%)	Témozolomide Traitement d'entretien n = 224 n (%)	Total n = 288 n (%)
<u>Troubles généraux et au point d'administration</u>			
Réaction allergique	13 (5 %)	6 (3 %)	17 (6 %)
Asthénie	3 (1 %)	2 (1 %)	5 (2 %)
Aggravation de la maladie	2 (1 %)	2 (1 %)	4 (1 %)
Œdème du visage	8 (3 %)	3 (1 %)	9 (3 %)
Fatigue	156 (54 %)	137 (61 %)	205 (71 %)
Fièvre	12 (4 %)	8 (4 %)	18 (6 %)
Bouffées vasomotrices	2 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Bouffées de chaleur	2 (1 %)	1 (< 1 %)	2 (1 %)
Douleur	5 (2 %)	5 (2 %)	9 (3%)
Parosmie	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Radiolésion	20 (7 %)	5 (2 %)	22 (8 %)
Rigidité	2 (1 %)	3 (1 %)	4 (1 %)
Dysgueusie	18 (6 %)	11 (5 %)	22 (8 %)
Soif	3 (1 %)	0 (0 %)	3 (1 %)
Troubles dentaires	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Coloration anormale de la langue	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1%)
<u>Investigations</u>			
Hausse du taux de gamma GT	4 (1 %)	0 (0 %)	4 (1 %)
Hausse du taux d'enzymes hépatiques	3 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Hausse du taux de SGOT	3 (1 %)	0 (0 %)	3 (1 %)
Hausse du taux de SGPT	12 (4 %)	5 (2 %)	13 (5 %)

* Un patient qui avait été assigné de façon aléatoire au groupe traité au moyen de la radiothérapie seulement a reçu le traitement concomitant le témozolomide + radiothérapie.

Résultats des analyses de laboratoire : la myélosuppression (neutropénie et thrombocytopénie), effet toxique connu comme limitant la dose pour la plupart des agents cytotoxiques, y compris le témozolomide, a été observée. Les données combinées des anomalies des résultats de laboratoire et des effets indésirables observés durant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien, ont révélé des anomalies liées aux neutrophiles de grade 3 ou 4 chez 8 % des patients, y compris des accès de neutropénie. Des anomalies plaquettaires de grade 3 ou 4, dont des accès de thrombocytopénie, ont été observées chez 14 % des patients qui avaient reçu le témozolomide.

Tableau 2. Anomalies de grade 3 ou 4 liées aux neutrophiles et aux plaquettes	
Protocole n° P00458	
	Témozolomide
Neutrophiles	8 % (24/288)
Plaquettes	14 % (39/288)
Ces données rendent compte des patients ayant manifesté des anomalies de grade 3 ou 4 soit à la lumière des valeurs hématologiques les plus basses obtenues après le début de l'étude (Common Toxicity Criteria), soit en fonction des effets indésirables liés aux anomalies hématologiques rapportés.	

Tableau 3. Le témozolomide et la radiothérapie : anomalies de grade 3 ou 4 liées aux neutrophiles et aux plaquettes, survenues durant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien

	Traitement concomitant (n = 288)	Traitement d'entretien (n = 24)
Anomalies liées aux neutrophiles	13 (5 %)¹	14 (6 %)¹
Neutropénie fébrile	2 (1 %)	3 (1 %)
Neutropénie	2 (1 %)	5 (2 %)
Sans traduction clinique	9 (3 %) ²	6 (3 %)
Anomalies liées aux plaquettes	12 (4 %)³	28 (13 %)³
Hémorragie cérébrale	2 (1 %)	0
Hémorragie*	4 (1 %)	3 (1 %)
Thrombocytopénie	8 (3 %) ⁻	8 (4 %)
Sans traduction clinique	2 (1 %)	18 (8 %)

¹ Trois patients ont présenté des anomalies des neutrophiles pendant les deux phases du traitement. Au total, 24 patients (8 %) ont présenté une neutropénie de grade 3 ou 4.

² Deux des 9 patients (182 et 194) ont présenté une neutropénie pendant la phase de traitement d'entretien, de même qu'une neutropénie sans traduction clinique pendant la phase de traitement concomitant. Ils ont été inclus dans les deux catégories.

³ Un patient a présenté une anomalie de nature plaquettaire pendant les deux phases du traitement. Un total de 39 patients (14 %) ont présenté des anomalies de nature plaquettaire de grade 3 ou 4.

* Tous les cas d'hémorragie rapportés ont été reliés à une thrombocytopénie de grade 3 ou 4.

-- L'un des 8 cas de thrombocytopénie s'est révélé fatal (grade 5).

Gliomes malins récidivants ou évolutifs à la suite d'un traitement standard :

Au total, 1 030 patients ayant une tumeur maligne de stade avancé, dont 400 atteints d'un gliome récidivant, ont été traités à l'aide du témozolomide au cours des études cliniques. Les effets indésirables liés au traitement le plus souvent signalés dans la population totale des participants prise en compte dans l'analyse d'innocuité étaient les troubles gastro-intestinaux, particulièrement les nausées (43 %) et les vomissements (36 %). Ces effets étaient en général de grade 1 ou 2, soit d'intensité légère ou modérée (0 à 5 crises de vomissements pendant une période de 24 heures), et à résolution spontanée ou étaient rapidement maîtrisés grâce à un traitement antiémétique courant. L'incidence des nausées et des vomissements graves était de 4 % dans les deux cas.

Les effets indésirables hématologiques de grade 3 ou 4 liés au traitement (c'est-à-dire les effets sur le sang constatés en laboratoire, qui ont commandé l'abandon du traitement, une hospitalisation ou une transfusion), à savoir la thrombocytopénie, la neutropénie et l'anémie, sont survenus chez 9 %, 3 % et 3 % respectivement de l'effectif total (1 030 patients) pris en compte dans l'évaluation de l'innocuité. Chez les personnes atteintes d'un gliome récidivant (400 patients), de tels incidents se sont produits dans 9 %, 4 % et 1 % des cas respectivement.

La myélosuppression était prévisible (elle survenait typiquement pendant les 2 à 4 premiers cycles, les taux minimaux de plaquettes et de neutrophiles étant observés entre le 21^e et le 28^e jour); les taux se rétablissaient rapidement, soit habituellement en l'espace de 2 semaines. La myélosuppression n'était pas cumulative. Des cas de pancytopénie et de leucopénie ont été signalés. Des cas de lymphocytopénie ont fréquemment été signalés.

Tableau 4. Effets indésirables de grade 3 ou 4 survenus pendant les cycles de traitement – Patients atteints d'un gliome récidivant		
Fonction, système ou appareil / effet indésirable	Nombre de patients (%); n = 400	
	Effets indésirables de grade 3 signalés chez au moins 2 patients	Effets indésirables de grade 4 signalés chez tous les patients
Nombre de sujets ayant manifesté un effet indésirable quelconque	87 (22 %)	26 (7 %)
Organisme entier, réactions générales	25 (6 %)	2 (< 1 %)
Asthénie	6 (2 %)	2 (< 1 %)
Fatigue	9 (2 %)	0
Fièvre	2 (< 1 %)	0
Céphalées	6 (2 %)	0
Système nerveux central et périphérique	11 (3 %)	1 (< 1 %)
Confusion	2 (< 1 %)	0
Altération de la conscience	0	1 (< 1 %)
Convulsions	2 (< 1 %)	0
Hémi-parésie	2 (< 1 %)	0
Parésie	2 (< 1 %)	0
Accès d'ischémie transitoire	0	1 (< 1 %)
Appareil gastro-intestinal	33 (8 %)	1 (< 1 %)
Douleur abdominale	2 (< 1 %)	0
Constipation	2 (< 1 %)	0
Déshydratation	2 (< 1 %)	0
Diarrhée	2 (< 1 %)	0
Nausées	18 (5 %)	0
Vomissements	14 (4 %)	1 (< 1 %)
Métabolisme et nutrition	2 (< 1 %)	0
Hyperglycémie	2 (< 1 %)	0
Plaquettes, saignement et coagulation	17 (4 %)	19 (5 %)
Thrombocytopénie	17 (4 %)	19 (5 %)
Troubles psychiatriques	3 (1 %)	0
Somnolence	3 (1 %)	0
Érythrocytes	3 (1 %)	3 (1 %)
Anémie	2 (< 1 %)	2 (< 1 %)
Pancytopénie	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Appareil respiratoire	3 (1 %)	1 (< 1 %)
Pneumonie	2 (< 1 %)	0
Infection pulmonaire	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Troubles vasculaires (extracardiaques)	1 (< 1 %)	5 (1 %)
Embolie pulmonaire	0	1 (< 1 %)
Hémorragie intracrânienne	0	1 (< 1 %)
Hémorragie (SAI)	0	2 (< 1 %)
Purpura	1 (< 1 %)	0
Thrombophlébite, profonde	0	2 (< 1 %)
Leucocytes et système réticulo-endothélial	14 (4 %)	10 (3 %)
Leucopénie	10 (3 %)	6 (2 %)
Neutropénie	7 (2 %)	7 (2 %)

Seules les anomalies constatées en laboratoire qui ont mené à l'abandon du traitement, à une hospitalisation ou à une transfusion ont été classées parmi les effets indésirables et indiquées dans le présent tableau. Chaque patient n'a été comptabilisé qu'une seule fois même si un effet indésirable donné est survenu plus d'une fois. Les totaux et les pourcentages rendent compte de tous les patients ayant fait état d'un effet indésirable pour la fonction, le système ou l'appareil mentionnés.

Parmi l'ensemble des patients traités au moyen de du témozolomide, une variation des données hématologiques des grades 0 à 2 au début du traitement aux grades 3 ou 4 pendant le traitement (thrombocytopénie, neutropénie et anémie) s'est produite chez 19 %, 17 % et 7 % respectivement de la population totale ayant fait partie de l'analyse de l'innocuité, et chez 20 %, 14 % et 5 % respectivement des patients atteints d'un gliome récidivant.

Tableau 5. Variation des données hématologiques, c.-à-d. passage des grades 0 à 2 au début du traitement aux grades 3 ou 4 pendant le traitement (population totale et population atteinte d'un gliome récidivant)		
	Population totale (n = 1 030)^a	Population atteinte d'un gliome récidivant (n = 400)^a
Plaquettes	19 % (180/950)	20 % (79/394)
Neutrophiles	17 % (154/907)	14 % (52/366)
Hémoglobine	7 % (63/969)	5 % (20/397)

^a Les pourcentages ont été calculés à partir du nombre de patients pour lesquels on possédait des données au début du traitement et pour lesquels chaque paramètre a pu être vérifié lors d'au moins une visite subséquente.

Dans le cadre d'une analyse pharmacocinétique de la population ayant participé à des études cliniques, on connaissait les valeurs minimales du nombre de neutrophiles chez 101 femmes et 169 hommes, et les valeurs minimales du nombre de plaquettes chez 110 femmes et 174 hommes. Le taux de survenue d'une neutropénie de grade 4 (NAN < 500 cellules/mcL) et d'une thrombocytopénie de grade 4 (< 20 000 cellules/mcL) était plus élevé chez les femmes que chez les hommes, à savoir 12 % vs 5 % et 9 % vs 3 %, respectivement, durant le premier cycle de traitement. Dans un ensemble de données portant sur 400 sujets atteints d'un gliome récurrent, une neutropénie de grade 4 était survenue chez 8 % des femmes contre 4 % des hommes et une thrombocytopénie de grade 4 était survenue chez 8 % des femmes contre 3 % des hommes durant le premier cycle de traitement. Dans le cadre d'une étude réunissant 288 sujets ayant récemment reçu un diagnostic de glioblastome multiforme, on a observé une neutropénie de grade 4 chez 3 % des femmes et 0 % des hommes et une thrombocytopénie de grade 4 chez 1 % des femmes et 0 % des hommes durant le premier cycle de traitement.

Les autres effets indésirables signalés fréquemment dans l'ensemble de la population incluse dans l'analyse de l'innocuité comprenaient la fatigue (22 %), la constipation (17 %) et les céphalées (14 %). Des cas d'anorexie (11 %), de diarrhée (8 %), d'éruptions cutanées, de fièvre, d'asthénie et de somnolence (6 % pour chacun) ont également été rapportés. Les effets indésirables moins courants (fréquence de 2 % à 5 %) comprenaient, par ordre décroissant de fréquence, les douleurs abdominales, la douleur, les étourdissements, la perte de poids, les malaises, la dyspnée, l'alopecie, la rigidité, le prurit, la dyspepsie, la dysgueusie, la paresthésie et les pétéchies.

Le tableau ci-après présente les effets indésirables liés au traitement qui ont été observés chez ≥ 2 % des patients lors d'études cliniques auxquelles ont pris part 400 personnes atteintes d'un gliome et traitées à l'aide du témozolomide.

Tableau 6. Effets indésirables liés au traitement signalés chez ≥ 2 % des patients atteints d'un gliome récidivant	
Fonction, système ou appareil / effet indésirable	Nombre de patients (%)
Nombre de sujets ayant manifesté un effet indésirable quelconque	304 (76 %)
<u>Organisme entier, réactions générales</u>	<u>154 (39 %)</u>
Fatigue	90 (23 %)
Céphalées	42 (11 %)
Fièvre	15 (4 %)
Asthénie	19 (5 %)
Douleur	10 (3 %)
Malaise	7 (2 %)
Rigidité	2 (< 1 %)
Perte de poids	4 (1 %)
<u>Système nerveux central et périphérique</u>	<u>52 (13 %)</u>
Convulsions	10 (3 %)
Étourdissements	9 (2 %)
Paresthésie	6 (2 %)
<u>Appareil gastro-intestinal</u>	<u>230 (58 %)</u>
Nausées	162 (41 %)
Vomissements	137 (34 %)
Constipation	60 (15 %)
Anorexie	35 (9 %)
Diarrhée	28 (7 %)
Douleur abdominale	13 (3 %)
Dyspepsie	9 (2 %)
<u>Appareil musculosquelettique</u>	<u>8 (2 %)</u>
Myalgie	3 (1 %)
<u>Plaquettes, saignement et coagulation</u>	<u>35 (9 %)</u>
Thrombocytopénie	35 (9 %)
<u>Troubles psychiatriques</u>	<u>37 (9 %)</u>
Somnolence	18 (4 %)
Dépression	4 (1 %)
Insomnie	6 (2 %)
<u>Érythrocytes</u>	<u>10 (2 %)</u>
Anémie	8 (2 %)
Pancytopenie	2 (< 1 %)
<u>Mécanisme de résistance</u>	<u>31 (8 %)</u>
Candidose buccale	9 (2 %)
<u>Appareil respiratoire</u>	<u>27 (7 %)</u>
Dyspnée	6 (2 %)
<u>Sens</u>	<u>4 (1 %)</u>
Dysgueusie	4 (1 %)
<u>Peau et structures cutanées</u>	<u>73 (18 %)</u>
Éruptions cutanées	21 (5 %)
Alopécie	15 (4 %)
Prurit	12 (3 %)
Pétéchies	14 (4 %)
<u>Leucocytes et système réticulo-endothélial</u>	<u>21 (5 %)</u>
Neutropénie	14 (4 %)
Leucopénie	15 (4 %)
Seules les anomalies constatées en laboratoire qui ont mené à l'abandon du traitement, à une hospitalisation ou à une transfusion ont été classées parmi les effets indésirables et indiquées dans le présent tableau. Chaque patient n'a été comptabilisé qu'une seule fois même si un effet indésirable donné est survenu plus d'une fois. Les totaux et les pourcentages rendent compte de tous les patients ayant fait état d'un effet indésirable pour la fonction, le système ou	

Tableau 6. Effets indésirables liés au traitement signalés chez ≥ 2 % des patients atteints d'un gliome récidivant	
Fonction, système ou appareil / effet indésirable	Nombre de patients (%)
Nombre de sujets ayant manifesté un effet indésirable quelconque	304 (76 %)
l'appareil mentionnés.	

Lors des études de phase II ayant porté sur les gliomes malins récidivants, des effets indésirables graves sont survenus chez 278 patients (70 %) traités au moyen du témozolomide. La majorité des effets indésirables graves étaient des hospitalisations imputables à l'évolution ou à des complications de la maladie et n'étaient pas associés à l'emploi du témozolomide. La toxicité hématologique, en général une thrombocytopenie ou une neutropénie de grade 3 ou 4, était l'effet indésirable grave le plus fréquent. La plupart des troubles signalés sont survenus chez des personnes prenant une dose de 200 mg/m²/jour et ont disparu lorsqu'on a réduit la dose d'un niveau. Les effets indésirables graves de nature non hématologique étaient rares.

Quarante patients atteints d'un gliome récidivant sont décédés au cours des 30 jours qui ont suivi la prise de la dernière dose de témozolomide, dont la majorité en raison d'une évolution ou de complications de la maladie. On estime que deux décès étaient possiblement liés à l'administration de témozolomide (hémorragie intratumorale de grade 4 et œdème cérébral de grade 3 chez un patient, et ischémie cérébrale de grade 4 chez un autre).

Effets indésirables rapportés après la commercialisation du produit

Les effets indésirables ci-dessous ont été signalés depuis la commercialisation du produit.

- Réactions allergiques, y compris l'anaphylaxie
- Érythème multiforme, nécrolyse épidermique toxique et syndrome de Stevens-Johnson
- Infections opportunistes, y compris la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PCP) et une primo-infection par leucytomégalovirus (CMV) ou la réactivation d'une telle infection, ainsi que réactivation de l'infection par le virus de l'hépatite B, y compris certains cas dont l'issue a été fatale (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Encéphalite herpétique, y compris des cas ayant entraîné la mort
- Syndrome myélodysplasique et affections malignes secondaires, y compris la leucémie myéloïde
- Pancytopenie pouvant donner lieu à une anémie aplasique et avoir, dans certains cas, une issue fatale
- Pneumonite ou pneumonite interstitielle et fibrose pulmonaire
- Hépatotoxicité, notamment une élévation des enzymes hépatiques, une hyperbilirubinémie, une cholestase et une hépatite. Une atteinte hépatique, y compris une insuffisance hépatique fatale, a été signalée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**)
- Diabète insipide

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses avec le témozolomide sous forme orale :

Le traitement antiémétique peut être administré avant ou après l'administration de Taro-Temozolomide.

L'administration de témozolomide avec de la ranitidine ou de la nourriture n'a pas nui à l'absorption du témozolomide d'une façon significative sur le plan clinique. Il ressort de l'analyse des données pharmacocinétiques recueillies auprès de l'effectif ayant participé aux études de phase II que l'administration concomitante de dexaméthasone, de prochlorpérazine, de phénytoïne, de carbamazépine, d'ondansétron, d'antagonistes des récepteurs H₂ ou de phénobarbital n'a pas influé sur la clairance du témozolomide. Une utilisation conjointe du médicament avec de l'acide valproïque a été associée à une diminution légère, mais statistiquement significative de la clairance du témozolomide.

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet de du témozolomide sur le métabolisme ou l'élimination d'autres produits médicinaux. Il est toutefois peu probable que le témozolomide influe sur les paramètres pharmacocinétiques d'autres produits médicinaux étant donné qu'il n'est pas métabolisé par le foie, qu'il a une courte demi-vie et qu'il se lie peu aux protéines.

L'association du témozolomide avec d'autres agents utilisés en chimiothérapie n'a pas été évaluée de façon exhaustive. Son utilisation en association avec d'autres agents alcoylants pourrait aggraver la myélosuppression.

Interactions médicament-aliment

Les interactions du témozolomide avec les aliments n'ont pas été établies.

Interaction médicament-herbe médicinale

Les interactions du témozolomide avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effets du médicament sur les constantes biologiques

Ces effets n'ont pas été établis.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement de la posologie

Adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué :

Phase de traitement concomitant

Taro-Temozolomide doit être administré à la dose de 75 mg/m²/jour pendant 42 jours en association avec la radiothérapie (60 Gy administrés en 30 fractions), suivie d'une phase de traitement d'entretien au moyen de Taro-Temozolomide de 6 cycles. Les réductions de dose ne sont pas recommandées, toutefois, on peut interrompre l'administration en fonction de la tolérance du patient. Taro-Temozolomide peut être administré sans interruption pendant toute la durée de la phase de traitement concomitant, soit 42 jours, et même jusqu'à 49 jours si toutes les conditions suivantes sont réunies : nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$; nombre de

plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$; *Common Toxicity Criteria (CTC)* : effets toxiques non hématologiques de grade 1 ou moins (exception faite de l'alopecie, des nausées et des vomissements). Pendant le traitement, il faut réaliser une formule sanguine toutes les semaines. L'administration de Taro-Temozolomide doit être interrompue ou abandonnée pendant la phase de traitement concomitant, en fonction des critères de toxicité hématologiques et non hématologiques (voir le tableau 7).

Tableau 7. Interruption ou abandon de l'administration de Taro-Temozolomide pendant la phase de traitement concomitant avec une radiothérapie		
Toxicité	Interruption de l'administration de Taro-Temozolomide^a	Abandon du traitement au moyen de Taro-Temozolomide
Nombre absolu de neutrophiles	$\geq 0,5$ et $< 1,5 \times 10^9/L$	$< 0,5 \times 10^9/L$
Nombre de plaquettes	≥ 10 et $< 100 \times 10^9/L$	$< 10 \times 10^9/L$
<i>CTC</i> – toxicité non hématologique (exception faite de l'alopecie, des nausées et des vomissements)	<i>CTC</i> Grade 2	<i>CTC</i> Grade 3 ou 4
a : Le traitement concomitant au moyen de Taro-Temozolomide peut être poursuivi si toutes les conditions suivantes sont réunies : nombre absolu de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$; nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$; <i>Common Toxicity Criteria (CTC)</i> : toxicité non hématologique de grade 1 ou moins (exception faite de l'alopecie, des nausées et des vomissements).		

Phase de traitement d'entretien

Quatre semaines après la fin du traitement concomitant au moyen de Taro-Temozolomide et la radiothérapie, les patients doivent recevoir Taro-Temozolomide pendant 6 cycles additionnels aux fins de traitement d'entretien. La dose à administrer pour le 1^{er} cycle (entretien) est de $150 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant 5 jours, suivie d'une période sans traitement de 23 jours. Au début du 2^e cycle, la dose est augmentée à 200 mg/m^2 si la toxicité non hématologique (*CTC*) est de grade ≤ 2 au cours du 1^{er} cycle (exception faite de l'alopecie, des nausées et des vomissements), si le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est $\geq 1,5 \times 10^9/L$ et si le nombre de plaquettes est $\geq 100 \times 10^9/L$. Si la dose au 2^e cycle n'a pas été augmentée, il faut s'abstenir de le faire pour les cycles subséquents. Si la dose a été portée à $200 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$, elle doit y rester pendant les 5 premiers jours des cycles suivants, sauf si des effets toxiques se manifestent. Pendant la phase de traitement d'entretien, les réductions de dose doivent être effectuées selon les directives indiquées aux tableaux 8 et 9.

Pendant le traitement, une formule sanguine doit être réalisée au 22^e jour (soit 21 jours après la 1^{ère} dose de Taro-Temozolomide). Pour réduire la dose de Taro-Temozolomide ou interrompre le traitement, suivre les directives énoncées au tableau 9.

Tableau 8. Niveaux de dose de Taro-Temozolomide pour le traitement d'entretien		
Niveau de dose	Dose ($\text{mg/m}^2/\text{jour}$)	Remarques
-1	100	Réduction due à une toxicité antérieure
0	150	Dose administrée pendant le 1 ^{er} cycle
1	200	Dose administrée du 2 ^e au 6 ^e cycle en l'absence de toxicité

Tableau 9. Réduction de la dose de Taro-Temozolomide ou abandon du traitement pendant le traitement d'entretien		
Toxicité	Réduction de la dose de Taro-Temozolomide d'un niveau^a	Abandon du traitement au moyen de Taro-Temozolomide
Nombre absolu de neutrophiles	< 1,0 x 10 ⁹ /L	Voir la note b
Nombre de plaquettes	< 50 x 10 ⁹ /L	Voir la note b
CTC – toxicité non hématologique (exception faite de l'alopecie, des nausées et des vomissements)	CTC de grade 3	CTC de grade 4 ^b
a: Les différents niveaux de dose de Taro-Temozolomide sont énumérés dans le tableau 8 . b: Taro-Temozolomide doit être cessé si une réduction de la dose < 100 mg/m ² est nécessaire ou si les mêmes effets toxiques non hématologiques de grade 3 (exception faite de l'alopecie, des nausées et des vomissements) se reproduisent après que l'on ait réduit la dose. CTC = <i>Common Toxicity Criteria</i>		

Gliomes malins récidivants ou évolutifs à la suite d'un traitement type :

Adultes : Chez les patients qui n'ont jamais été soumis à une chimiothérapie, Taro-Temozolomide doit être administré à la dose de 200 mg/m² une fois par jour, pendant 5 jours, pour chaque cycle de 28 jours. Chez les patients qui ont déjà reçu une chimiothérapie, la dose initiale est de 150 mg/m² une fois par jour, pendant 5 jours; cette dose doit être portée à 200 mg/m² une fois par jour, pendant 5 jours au deuxième cycle, en l'absence de toxicité hématologique (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Dans l'étude contrôlée de référence effectuée chez des patients atteints d'un glioblastome multiforme, la majorité des patients traités au moyen de Taro-Temozolomide (90 %) ont reçu plus d'un cycle de traitement et 22 % ont reçu au moins 6 cycles de traitement. Ces patients ont reçu un total de 484 cycles de traitement au moyen de Taro-Temozolomide; dans 60 % des cycles de traitement, la dose était de 200 mg/m²/jour et dans 36 % des cycles, elle était de 150 mg/m²/jour. Lors de l'étude portant sur un groupe unique de patients souffrant d'un astrocytome anaplasique, 93 % des patients ont reçu plus d'un cycle de traitement, et 25 % des patients ont poursuivi l'étude pendant au moins 12 mois. Au dernier cycle de traitement, 88 % des patients recevaient la dose initiale ou une dose plus élevée. Cependant, l'expérience sur l'utilisation prolongée de Taro-Temozolomide dans cette population est limitée.

On peut poursuivre le traitement au moyen de Taro-Temozolomide jusqu'à ce qu'il y ait évolution de la maladie.

Administration

Avant l'administration et pendant le traitement, il faut procéder à une surveillance hématologique appropriée (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) pour s'assurer que l'on obtient les paramètres suivants : nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9$ /L et nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9$ /L. Si le NAN chute à moins de $1,0 \times 10^9$ /L ou si le nombre de plaquettes est inférieur à 50×10^9 /L pendant un cycle quelconque, il faut réduire la dose d'un niveau lors du cycle suivant. Ces niveaux sont les suivants : 100 mg/m², 150 mg/m² et 200 mg/m². La dose minimale recommandée est de 100 mg/m². L'ajustement de la dose de Taro-Temozolomide doit tenir compte des effets toxiques, déterminés en fonction de la valeur minimale du NAN ou du nombre de plaquettes.

Étant donné que les femmes traitées au moyen du témozolomide ont manifesté une neutropénie et une thrombocytopénie de grade 4 plus fréquemment que les hommes au cours du premier cycle de traitement, elles doivent faire l'objet d'une surveillance étroite du nombre de neutrophiles et de plaquettes.

Capsules Taro-Temozolomide

Taro-Temozolomide doit être pris à jeun, au moins une heure avant un repas. Un traitement antiémétique peut être administré avant ou après Taro-Temozolomide. Si le patient vomit après avoir pris une dose, il ne doit pas en prendre une deuxième.

Les capsules Taro-Temozolomide doivent être conservées à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

SURDOSAGE

Des doses de 500, 750, 1 000 et 1 250 mg/m² (dose totale de médicament administrée pendant 5 jours) ont été évaluées d'un point de vue clinique chez des patients. Les effets toxiques limitant la dose étaient de nature hématologique. Ils ont été observés à toutes les doses et leur gravité devrait augmenter aux doses les plus élevées. Un patient a pris une surdose de 2 000 mg par jour pendant 5 jours. Les effets indésirables signalés ont été les suivants : pancytopénie, pyrexie, défaillance d'organes multiples et décès. Certains rapports font état de patients ayant reçu le médicament pendant plus de 5 jours consécutifs (maximum : 64 jours de suite). Les effets indésirables signalés dans ces cas comprenaient une myélosuppression accompagnée ou non d'infection, parfois grave, prolongée et fatale. En cas de surdosage, procéder à une évaluation hématologique du patient. Soutenir les fonctions vitales au besoin.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le témozolomide est un agent alcoylant de la famille des imidazotétrazines à activité antitumorale et pouvant être administré par voie orale. Au pH physiologique, la substance se transforme rapidement dans la circulation générale en composé actif, soit le MTIC. On croit que la cytotoxicité du MTIC tient principalement à une alcoylation en position O⁶ de la guanine et qu'une alcoylation supplémentaire intervient également en N⁷. Les lésions cytotoxiques qui s'ensuivent s'expliqueraient par une réparation anormale du produit d'addition méthylique.

Après avoir été administré par voie orale à des adultes, le témozolomide est absorbé rapidement, et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes à peine 20 minutes après la prise du médicament (T_{max} moyen se situant entre 0,5 et 1,5 heure).

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose, tandis que la clairance plasmatique, le volume de distribution et la demi-vie sont indépendants de la dose. Le

témozolomide affiche une faible liaison aux protéines (de 10 % à 20 %) et ne devrait donc pas interagir avec des agents à forte liaison protéinique. Après administration par voie orale de témozolomide marqué au ^{14}C , l'élimination moyenne du ^{14}C dans les selles au cours des 7 jours qui ont suivi la prise du médicament était de 0,8 %, ce qui témoigne de son absorption complète. Après administration par voie orale, 5 % à 10 % environ de la dose est récupérée sous forme inchangée dans l'urine en l'espace de 24 heures, et le reste est excrété sous forme d'AIC (chlorhydrate de 5-aminoimidazole-4-carboxamide) ou de métabolites polaires non identifiés.

Une analyse de la pharmacocinétique de population du témozolomide a révélé que la clairance plasmatique de la substance était indépendante de l'âge, de la fonction rénale, de la fonction hépatique et du tabagisme.

L'aire sous la courbe (ASC) était plus élevée chez les enfants (moins de 18 ans et plus de 3 ans) que chez les adultes. Cependant, la dose maximale tolérée (DMT) était de 1 000 mg/m² par cycle tant chez les enfants que chez les adultes.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver Taro-Temozolomide à une température comprise entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les capsules Taro-Temozolomide ne doivent pas être ouvertes ni croquées; elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau. Si une capsule est endommagée, éviter que la poudre qu'elle contient n'entre en contact avec la peau ou les muqueuses. En cas de contact accidentel avec la peau ou les muqueuses, rincer avec de l'eau.

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Capsules Taro-Temozolomide :

Chaque capsule Taro-Temozolomide renferme 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg ou 250 mg de témozolomide.

Ingrédients non médicinaux : lactose anhydre, glycolate d'amidon sodique, acide stéarique et acide tartarique; l'enveloppe des capsules contient de la gélatine, du laurylsulfate de sodium et du dioxyde de titane.

L'enveloppe des capsules de 5 mg porte une inscription à l'encre verte composée de glaçage pharmaceutique, d'alcool déshydraté, d'alcool isopropylique, d'alcool butylique, de propylène glycol, d'ammoniaque puissant, d'oxyde de fer jaune et de laque d'aluminium FD&C bleu n° 1 (E133).

L'enveloppe des capsules de 20 mg porte une inscription à l'encre jaune composée de glaçage pharmaceutique, d'alcool déshydraté, d'alcool isopropylique, d'alcool butylique, de propylène glycol, d'ammoniaque puissant et d'oxyde de fer jaune.

L'enveloppe des capsules de 100 mg porte une inscription à l'encre rose composée de glaçage pharmaceutique, d'alcool déshydraté, d'alcool isopropylique, d'alcool butylique, de propylène glycol, d'ammoniaque puissant, d'eau purifié, d'hydroxyde de potassium, d'oxyde de fer rouge (E172), d'oxyde de fer jaune (E172) et de dioxyde de titane (E171).

L'enveloppe des capsules de 140 mg porte une inscription à l'encre bleue composée de glaçage pharmaceutique, d'alcool déshydraté, d'alcool isopropylique, d'alcool butylique, de propylène glycol, d'ammoniaque puissant, de dioxyde de titane (E171) et de laque d'aluminium FD&C bleu n° 1 (E133).

L'enveloppe des capsules de 180 mg porte une inscription à l'encre rouge composée de glaçage pharmaceutique, d'alcool déshydraté, d'alcool isopropylique, d'alcool butylique, de propylène glycol, d'ammoniaque puissant et d'oxyde de fer rouge (E172).

L'enveloppe des capsules de 250 mg porte une inscription à l'encre noire composée de glaçage pharmaceutique, d'alcool déshydraté, d'alcool isopropylique, d'alcool butylique, de propylène glycol, d'ammoniaque puissant, d'oxyde de fer noir (E172), d'hydroxyde de potassium et d'eau purifiée.

5 mg :

Capsule en gélatine dure, dont les deux cupules sont d'un blanc opaque, portant une inscription à l'encre verte. La cupule de fermeture porte l'inscription « 890 » et la cupule principale porte l'inscription « 5 mg » et deux traits. Capsules en gélatine dure, de taille « 4 », remplie de poudre de couleur blanchâtre tirant sur le tan pâle ou le rose pâle

Disponibilité :

- Flacons de 5 ou 20 capsules (1 flacon par boîte)
- Plaquette alvéolaire de 5 capsules (1 ou 4 plaquettes par boîte).

20 mg :

Capsule en gélatine dure, dont les deux cupules sont d'un blanc opaque, portant une inscription à l'encre jaune. La cupule de fermeture porte l'inscription « 891 » et la cupule principale porte l'inscription « 20 mg » et deux traits. Capsules en gélatine dure, de taille « 4 », remplie de poudre de couleur blanchâtre tirant sur le tan pâle ou le rose pâle

Disponibilité :

- Flacons de 5 ou 20 capsules (1 flacon par boîte)
- Plaquette alvéolaire de 5 capsules (1 ou 4 plaquettes par boîte).

100 mg :

Capsule en gélatine dure, dont les deux cupules sont d'un blanc opaque, portant une inscription à l'encre rose. La cupule de fermeture porte l'inscription « 892 » et la cupule principale porte l'inscription « 100 mg » et deux traits. Capsules en gélatine dure, de taille « 3 », remplie de

poudre de couleur blanchâtre tirant sur le tan pâle ou le rose pâle

Disponibilité :

- Flacons de 5 ou 20 capsules (1 flacon par boîte)
- Plaquette alvéolaire de 5 capsules (1 ou 4 plaquettes par boîte).

140 mg :

Capsule en gélatine dure, dont les deux cupules sont d'un blanc opaque, portant une inscription à l'encre bleue. La cupule de fermeture porte l'inscription « 929 » et la cupule principale porte l'inscription « 140 mg » et deux traits. Capsules en gélatine dure, de taille « 2 », remplie de poudre de couleur blanchâtre tirant sur le tan pâle ou le rose pâle

Disponibilité :

- Flacons de 5 ou 20 capsules (1 flacon par boîte)
- Plaquette alvéolaire de 5 capsules (1 ou 4 plaquettes par boîte).

180 mg :

Capsule en gélatine dure, dont les deux cupules sont d'un blanc opaque, portant une inscription à l'encre rouge. La cupule de fermeture porte l'inscription « 930 » et la cupule principale porte l'inscription « 180 mg » et deux traits. Capsules en gélatine dure, de format « 1 », remplie de poudre de couleur blanchâtre tirant sur le tan pâle ou le rose pâle

Disponibilité :

- Flacons de 5 ou 20 capsules (1 flacon par boîte)
- Plaquette alvéolaire de 5 capsules (1 ou 4 plaquettes par boîte).

250 mg :

Capsule en gélatine dure, dont les deux cupules sont d'un blanc opaque, portant une inscription à l'encre noire. La cupule de fermeture porte l'inscription « 893 » et la cupule principale porte l'inscription « 250 mg » et deux traits. Capsules en gélatine dure, de format « 0 », remplie de poudre de couleur blanchâtre tirant sur le tan pâle ou le rose pâle

Disponibilité :

- Flacons de 5 ou 20 capsules (1 flacon par boîte)
- Plaquette alvéolaire de 5 capsules (1 ou 4 plaquettes par boîte).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : témozolomide

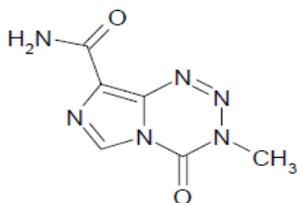
Nom chimique : 3,4-Dihydro-3-méthyl-4-oxoimidazo[5,1-d]-1,2,3,5-tétrazine-8-carboxamide

ou
3-méthyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-d][1,2,3,5]tétrazine-8-carboxamide

Formule empirique : $C_6H_6N_6O_2$

Poids moléculaire : 194,15

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Poudre de couleur blanchâtre tirant sur le tan pâle ou le rose pâle

Solubilité : Peu soluble dans le N,N-diméthylformamide et légèrement soluble dans le méthanol.

pH : Entre 3,8 et 5,8

Coefficient de partage : Le témozolomide se distribue principalement dans la phase organique; le pH de la phase aqueuse n'a pour ainsi dire aucun effet sur le coefficient de partage.

Solvant	Coefficient de partage (octanol/milieu aqueux)
Eau	22,4
Tampon phosphate, pH de 7,0 (0,1 M)	22,0
HCl à 0,1N	20,8

Point de fusion : Le témozolomide n'a pas de véritable point de fusion, mais il se décompose à des températures se situant entre 182 °C et 200 °C environ.

ÉTUDES CLINIQUES

Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Quelque 573 patients ont été assignés de façon aléatoire à un traitement associant le témozolomide et la radiothérapie (n = 287), ou à la radiothérapie seule (n = 286). Les patients à qui on a administré le traitement concomitant ont reçu une dose quotidienne unique de témozolomide (75 mg/m²) du premier au dernier jour de la radiothérapie, soit pendant 42 jours (49 jours au maximum). Quatre semaines après la fin de la radiothérapie, les patients ont entrepris 6 cycles de traitement d'entretien de 28 jours reposant sur l'administration de 150 ou de 200 mg/m² de témozolomide du 1^{er} au 5^e jour de chaque cycle. Les patients du groupe témoin ont été traités au moyen de la radiothérapie seulement. Un traitement prophylactique contre la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PCP) était requis pendant la radiothérapie et le traitement concomitant, et a été poursuivi jusqu'à ce que la lymphocytopénie soit ramenée à un grade < 1.

Le témozolomide à titre de chimiothérapie de sauvetage pendant la phase de suivi a été administré à 161 des 282 (57 %) patients du groupe traité au moyen de la radiothérapie uniquement et 62 des 277 (22 %) patients qui avaient suivi le traitement concomitant.

Le rapport de risques instantanés (RRI) du taux de survie global s'est chiffré à 1,59 (IC à 95 % = de 1,33 à 1,91), la valeur de p étant inférieure à 0,0001 (test de Mantel-Haenzel) en faveur du groupe traité avec le témozolomide. La probabilité estimée de survivre pendant 2 ans ou plus (26 % vs 10 %) était plus forte dans le groupe ayant reçu le témozolomide en association avec la radiothérapie. L'adjonction du témozolomide sous forme de traitement concomitant et de traitement d'entretien à la radiothérapie chez les patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué s'est traduite par une prolongation de la survie globale significative sur le plan statistique comparativement à la radiothérapie utilisée seule (voir la figure 1).

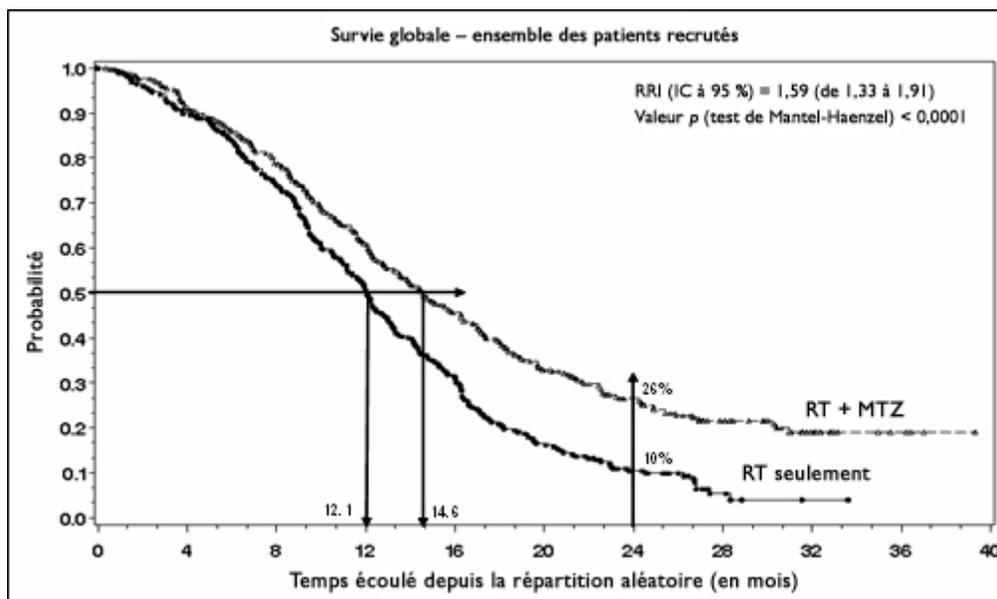


Figure 1 Courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (ensemble des patients recrutés)

Gliomes malins récidivants ou évolutifs à la suite d'un traitement type :

Les mêmes critères ont présidé au choix des patients dans les trois études de phase II. Les adultes de 18 ans et plus avec une première récurrence de GBM ou d'AA sus-tentorial confirmée histologiquement, qui présentaient un indice de performance de Karnofsky d'au moins 70 au début de l'étude et dont l'espérance de vie était > 12 semaines étaient admissibles à toutes les études. Les patients présentaient sans équivoque des signes d'une réapparition ou d'une progression de la tumeur (première récurrence) et avaient une affection résiduelle évolutive évaluable. Ils avaient reçu, sans succès, un premier traitement classique de radiothérapie contre l'atteinte initiale et n'avaient pas subi plus d'un traitement adjuvant de chimiothérapie (avec un seul agent ou un schéma faisant intervenir une nitrosourée).

Lors des études de phase II, des critères uniformes ont été utilisés, fondés sur les résultats d'un examen par neuro-imagerie et d'un examen neurologique clinique pour définir la réponse globale et pour évaluer l'évolution de la maladie aux fins de l'analyse de la survie sans progression de la maladie. L'évaluation objective de la réponse globale a été faite en tenant compte des résultats des évaluations de la tumeur, interprétés en fonction de l'utilisation de stéroïdes et, dans une moindre mesure, de l'état neurologique du patient. Pour l'établissement de la réponse globale, on a pris en compte les éléments suivants :

- Réponse complète (RC) : Disparition de toute tumeur évolutive (mesurable ou non) lors d'examens d'imagerie par résonance magnétique (IRM) consécutifs et distants d'au moins un mois, sans prise de stéroïdes, exception faite des doses physiologiques qui peuvent avoir été nécessaires à la suite d'un traitement de longue durée, et stabilisation ou amélioration de l'état neurologique.
- Réponse partielle (RP) : Chez les patients dont les lésions étaient toutes mesurables, ou toutes non mesurables, réduction égale ou supérieure à 50 % (moins de 100 %) de la somme des produits des diamètres perpendiculaires les plus importants obtenus par suite d'une prise de contraste pour l'ensemble des lésions mesurables, ou obtention d'une cote +2 (nette amélioration) pour l'ensemble des lésions non mesurables lors d'examens IRM consécutifs et distants d'au moins un mois, dose de stéroïdes stable au cours des 7 jours ayant précédé chaque IRM, à la même dose que celle administrée au moment de l'IRM précédent ou à une dose inférieure, et stabilisation ou amélioration de l'état neurologique. Absence de nouvelles lésions.
- Progression de la maladie : Augmentation égale ou supérieure à 25 % de la somme du produit des diamètres perpendiculaires les plus importants obtenus par suite d'une prise de contraste pour toute lésion mesurable, ou obtention d'une cote -2 (nette détérioration) pour toute lésion non mesurable ou toute nouvelle tumeur visible à l'IRM, dose de stéroïdes stable au cours des 7 jours ayant précédé chaque IRM à la même dose que celle administrée au moment de l'IRM précédent ou à une dose supérieure), avec ou sans évolution neurologique. L'investigateur devait écarter soigneusement les causes d'aggravation clinique ou radiologique non liées à la tumeur (pseudo-progression).
- Maladie stable (MS) : Tous les autres cas.

Le témozolomide s'est révélé efficace pour prolonger la survie sans progression de la maladie et

permettait de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVS) chez les adultes atteints d'un gliome récidivant de grade élevé. Tant les personnes qui souffraient d'un AA que celles qui étaient atteintes d'un GBM ont bénéficié d'une efficacité cliniquement significative et ont réalisé des gains en qualité de vie liée à la santé.

Lors d'une étude ouverte avec groupe de référence recevant un traitement actif au cours duquel les patients ont reçu du témozolomide ou de la procarbazine, le témozolomide s'est révélé efficace chez les patients atteints d'un GBM récidivant pour la première fois à en juger par l'amélioration de la survie sans progression de la maladie, de la survie sans complication et de la survie globale par rapport au traitement de référence, à savoir la procarbazine. L'étude en question n'était pas conçue ni n'avait le pouvoir statistique de permettre des comparaisons valides entre les deux médicaments.

Au terme d'une évaluation centralisée, il a été déterminé que 210 patients avaient un GBM ou un gliosarcome confirmé histologiquement; ces personnes formaient l'effectif admissible d'un point de vue histologique. Dans le groupe traité avec le témozolomide, l'âge médian était de 52 ans et 69 % des participants étaient des hommes. L'indice de performance de Karnofsky était ≥ 80 chez 70 % des patients. Au moment du diagnostic initial, 86 % des patients du groupe traité avec le témozolomide avaient subi une résection chirurgicale, et tous les patients avaient par la suite reçu des traitements de radiothérapie. Soixante-cinq pour cent (65 %) des patients du groupe témozolomide avaient reçu une chimiothérapie. Le délai médian écoulé entre le diagnostic initial et la première récurrence était de 7,0 mois chez les patients traités avec le témozolomide. Lors de la première récurrence, 20 % des patients ont subi une résection chirurgicale.

Les résultats de cette étude contrôlée sont résumés dans le tableau ci-après.

Efficacité du traitement : étude contrôlée

Étude	Histologie	N ^{bre} de patients	Médicament à l'étude	SSPM à 6 mois (IC à 95 %)	SSPM médiane (en mois)	SG médiane (en mois)	Taux de survie à 6 mois
C94-091	GBM	112	TMZ	21 % (13 %–29 %)	2,99	7,34	60 %
C94-091	GBM	113	PROC	8 % (3 %–15 %)	1,97	5,82	44 %
SSPM : Survie sans progression de la maladie IC : Intervalles de confiance SG : Survie globale				TMZ : Témzolomide PROC : Procarbazine			

Une réponse objective (réponse partielle ou RP), déterminée par IRM avec injection de gadolinium, avait été obtenue chez 5 % (6/112) des patients traités avec le témozolomide et chez 6 % (6/113) des patients prenant de la procarbazine, selon l'évaluation centralisée des patients réalisée de façon indépendante. Si l'on tient compte des patients dont la maladie était stable (MS), le taux de réponse objective (RP et MS) était de 46 % pour le témozolomide et de 33 % pour la procarbazine.

Pour ce qui est des patients qui avaient déjà reçu des traitements de chimiothérapie, le témozolomide n'a été bénéfique que chez ceux qui avaient un indice de performance de Karnofsky ≥ 80 . La qualité de vie des personnes chez qui la maladie n'avait pas évolué après 6 mois s'est maintenue, ou s'est améliorée.

Les résultats d'une vaste étude non comparative apportent d'autres preuves de l'efficacité du témozolomide chez les patients atteints d'un GBM récidivant. Les 128 patients admissibles de par les critères histologiques avaient tous un GBM, sauf deux d'entre eux qui souffraient d'un gliosarcome. L'âge médian des participants était de 54 ans et 62 % d'entre eux étaient des hommes; 57 % d'entre eux avaient un indice de performance de Karnofsky ≥ 80 . Lors du diagnostic initial, 89 % des patients ont subi une résection chirurgicale, et tous ont été soumis par la suite à la radiothérapie. Quatre-vingt-six pour cent des patients ont reçu une dose standard fractionnée. Une chimiothérapie à base de nitrosourées a été administrée à 29 % des patients. Le délai médian écoulé entre le diagnostic initial et la première récurrence était de 8,1 mois. Lors de la première récurrence, 13 % des patients ont subi une résection chirurgicale. Le principal critère d'évaluation, soit le taux de survie sans progression de la maladie à 6 mois, se chiffrait à 19 % (IC à 95 % : de 12 % à 26 %) pour l'ensemble des sujets admis à l'étude. Le délai médian de survie sans progression de la maladie était de 2,1 mois. Le délai médian de survie globale était de 5,4 mois. Une réponse objective (RC ou RP), déterminée par IRM avec injection de gadolinium, a été obtenue chez 8 % (11/138) de tous les sujets admis à l'étude, selon une évaluation centralisée réalisée de façon indépendante. Si l'on tient compte des personnes dont la maladie était stable, le taux de réponse objective (RC, RP et MS) était de 51 % (71/138). Tant la réponse globale évaluée de façon objective que l'absence soutenue d'évolution ont été associées à des bienfaits sur la QVS.

Dans une vaste étude de phase II, le témozolomide a démontré une efficacité significative sur le plan clinique chez des patients atteints d'un AA récidivant. Un total de 162 patients ont été recrutés pour cette étude et ont formé l'effectif en intention de traiter. Des analyses histologiques effectuées dans le cadre d'une évaluation centralisée ont permis de confirmer que 111 de ces patients étaient atteints d'un AA ou d'un oligoastrocytome anaplasique; ces personnes constituaient de ce fait l'effectif satisfaisant aux critères histologiques et ont reçu le témozolomide. Cinquante et un patients ont donc été exclus de l'effectif satisfaisant aux critères histologiques. L'âge médian des participants était de 42 ans et 57 % d'entre eux étaient des hommes; 67 % des sujets avaient un indice de performance de Karnofsky ≥ 80 . Lors du diagnostic initial, 68 % des patients ont subi une résection chirurgicale, et tous ont été soumis par la suite à la radiothérapie. Quatre-vingt-onze pour cent des patients ont reçu une dose standard fractionnée. Une chimiothérapie à base de nitrosourées a été administrée à 60 % des patients. Le délai médian écoulé entre le diagnostic initial et la première récurrence était de 14,9 mois. Lors de la première récurrence, 18 % des patients ont subi une résection chirurgicale.

Le taux de survie sans progression de la maladie à 6 mois était de 46 % (IC à 95 % : de 39 % à 54 %). Le délai médian de survie sans progression de la maladie était de 5,4 mois. La maladie n'avait pas évolué chez 24 % des patients après 12 mois. Le délai médian de survie globale était de 14,6 mois. Cinquante-huit pour cent des patients étaient vivants après 12 mois.

Le taux de réponse objective (RC ou RP), déterminé par IRM avec injection de gadolinium, était

de 35 % (RC : 13 et RP : 43) pour l'ensemble de l'effectif en intention de traiter, selon une évaluation centralisée réalisée de façon indépendante. Si l'on tient compte des personnes dont la maladie était stable, le taux de réponse objective (RC, RP et MS) était de 61 % (99/162). Chez les 13 patients ayant obtenu une réponse complète, le délai de survie sans progression de la maladie variait de 11 à 26 mois, 7 patients affichaient toujours une réponse complète à 16 mois; le délai de survie globale de ces patients allait de 15 à 30 mois, 8 étant toujours en vie après 20 mois. Quant aux 43 personnes qui ont répondu partiellement au traitement, le délai médian de survie sans progression de la maladie était de 11 mois, et le délai médian de survie globale, de 21 mois.

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de bioéquivalence croisée et à répartition aléatoire comportant deux traitements, deux séquences, deux périodes et une dose unique sur les capsules de témozolomide dosées à 250 mg de Sun Pharmaceutical industries Ltd., Inde et les capsules ^{Pr}TEMODAL[®] (TEMOZOLOMIDE) dosées à 250 mg de Merck Canada Inc. a été menée à jeun chez des patients présentant un gliome de haut grade.

Les résultats fondés sur les données mesurées de l'étude sont résumés dans le tableau suivant :

SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES
[Tableau des études sur une dose unique]

Nom de la substance à analyser : témozolomide Non du produit : capsule de témozolomide dosée à 250 mg Obtenues à partir des données mesurées Moyennes géométriques Moyennes arithmétiques (% du CV)				
Paramètre	Test*	Reference†	% du ratio des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 % [#]
ASC _T (µg.h/mL)	37,0 37,7 (20,2)	36,2 36,8 (18,8)	102,4	98,5 to 106,5
ASC _I (µg.h/mL)	37,7 38,4 (20,4)	36,8 37,4 (18,7)	102,4	98,5 to 106,5
C _{max} (µg/mL)	10,7 11,1 (27,5)	9,9 10,1 (24,2)	108,1	96,7 to 120,9
T _{max} [§] (h)	1,4 (46,9)	1,6 (33,9)		
T _{1/2} [§] (h)	1,9 (8,4)	1,9 (9,2)		

* Capsule de témozolomide à 250 mg de Sun Pharmaceutical Industries Limited, Inde

† Capsule ^{Pr}Temodal[®] (témozolomide) à 250 mg de Merck Canada INC.

§ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% du CV)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

Pharmacodynamie

Les propriétés antitumorales du témozolomide ont été démontrées *in vitro* et *in vivo* à l'aide de lignées cellulaires tumorales et de xénogreffes. La cytotoxicité du témozolomide tient à une méthylation de l'ADN et correspond précisément à la méthylation en O⁶ des résidus de guanine.

Le témozolomide a affiché, *in vivo*, une activité antitumorale marquée chez des muridés ayant reçu une xénogreffe. Les animaux auxquels on a implanté une tumeur du SNC d'origine humaine par voie sous-cutanée ou intracrânienne ont survécu pendant une longue période sans présenter de tumeurs ou ont présenté des tumeurs dont la croissance a été considérablement retardée.

Dans un ensemble de lignées cellulaires tumorales humaines, ce sont l'astrocytome U373MG et le glioblastome U87MG qui se sont révélés les plus sensibles au témozolomide. Dans une autre étude *in vitro*, réalisée au moyen d'un plus large échantillon de gliomes et de médulloblastomes humains, les lignées cellulaires du SNC ont été aussi sensibles au témozolomide que l'astrocytome U373MG.

Dans une autre étude, où du témozolomide a été administré par voie orale à des souris chez qui une xénogreffe d'astrocytome à un stade précoce avait été implantée, par voie sous-cutanée, on a constaté une activité antitumorale liée à la dose : 60 % à 100 % des souris n'avaient plus de tumeur au 54^e jour. Parmi 60 animaux ayant reçu une xénogreffe de glioblastome U251 qui ont été traités avec le témozolomide, la régression tumorale était complète chez les 57 survivants.

Le témozolomide a retardé davantage la croissance tumorale que la carmustine ou la procarbazine chez les quatre modèles de xénogreffe de tumeur du SNC étudiés.

Certaines études ont montré que le témozolomide pouvait peut-être agir en synergie avec d'autres médicaments cytotoxiques, dont l'O⁶-benzylguanine, le cisplatine, le topotécan, le 3-aminobenzamide ou les chloro-éthyl nitrosourées.

L'innocuité du témozolomide a été évaluée sur des lignées cellulaires, des souris, des rats et des chiens. Il a été montré que la substance affectait les paramètres hématologiques et augmentait les taux de bilirubine totale et de γ -glutamyl-transférase. Le témozolomide a aussi diminué la consommation de nourriture, le poids corporel et le gain pondéral; il a même entraîné une perte de poids. Le témozolomide n'a eu aucun effet sur la tension artérielle ni sur l'électrocardiogramme des chiens. Le témozolomide n'a pas causé de lésions des muqueuses gastriques ni modifié le transit intestinal après l'administration d'une dose unique par voie orale. Le témozolomide a modérément inhibé l'évacuation gastrique. Il a accru le volume urinaire et le taux d'azote uréique du sang et diminué l'osmolalité urinaire chez les rats. Enfin, administré à des doses létales, le témozolomide a produit des effets sur le SNC : hypoactivité, posture voûtée, fermeture partielle des yeux, tremblements, prostration, vomissements et ptialisme.

Pharmacocinétique

Le témozolomide est hydrolysé au pH physiologique, et se transforme en MTIC, métabolite à

l'origine de l'alcoylation de l'ADN. Ce dernier se scinde ensuite en méthyldiazonium, cation réactif, et en AIC. L'AIC est un composé intermédiaire de la voie de synthèse biologique menant à la formation des purines et, au bout du compte, des acides nucléiques. Le témozolomide est stable à un pH acide (inférieur à 5) et labile à un pH supérieur à 7; le MTIC, lui, est instable à un pH inférieur à 7 et plus stable à un pH alcalin.

Le témozolomide a été administré à des souris, à des rats et à des chiens de diverses manières, soit par voie orale, par voie intrapéritonéale, par voie intra-artérielle et par voie intraveineuse, afin de déterminer ses propriétés pharmacocinétiques. On l'a aussi étudié *in vitro* dans une solution aqueuse tamponnée pour évaluer sa vitesse de dégradation chimique.

Chez la souris, la C_{max} a été atteinte 10 minutes après l'administration par voie orale et par voie intrapéritonéale. Après administration par voie orale chez le rat, le témozolomide a été rapidement absorbé et a présenté une biodisponibilité complète dans un délai de 0,25 heure. Sa demi-vie moyenne était de 1,2 heure, indépendamment de la voie d'administration. Cette valeur a été inférieure à la valeur rapportée pour la dégradation en solution aqueuse tamponnée en raison du rôle joué par la clairance rénale.

La demi-vie terminale du témozolomide chez les rats malades était comparable à celle que l'on avait observée chez les rats sains. Le volume de distribution à l'état d'équilibre était plus important chez les rats malades que chez les rats sains, ce qui s'explique probablement par l'hyperperméabilité et la néovascularisation de la tumeur.

Après administration par voie orale à des chiens sains, le témozolomide a été absorbé rapidement et complètement. Sa biodisponibilité absolue se situait entre 95 % et 110 %. La biodisponibilité de la capsule utilisée pour les études toxicologiques et celle de la capsule employée pour les études cliniques ont été comparées chez le chien. Aucune différence appréciable n'a été constatée au niveau de la C_{max} et l'ASC(I), mais on a observé une diminution du T_{max} , ce qui témoigne de l'absorption plus rapide de la capsule employée pour les études cliniques.

Le témozolomide a surtout été excrété dans l'urine et dans une moindre mesure, dans les selles; 1,39 % (voie intraveineuse) et 1,45 % (voie orale) du carbone radioactif administré aux rats se sont retrouvés dans la bile recueillie 48 heures après l'administration d'une dose.

Après administration répétée du produit, les valeurs de l'ASC(tf) le premier et le cinquième jour de chaque cycle étaient les mêmes pour tous les niveaux de dose chez le rat et le chien, sauf pour la dose de 800 mg/m² administrée aux rats mâles; dans ce dernier cas, la valeur moyenne de l'ASC(tf) était plus élevée le cinquième jour. Étant donné la courte demi-vie d'élimination du témozolomide, on ne s'attend pas à ce que l'administration de doses multiples se traduise par une accumulation de la substance dans l'organisme.

La distribution tissulaire a été évaluée chez le rat, dans deux études. Le témozolomide marqué au ¹⁴C a diffusé abondamment dans tous les tissus. Dans les deux études, de fortes concentrations de carbone radioactif ont été relevées dans les tissus lors des prélèvements d'échantillons en fin d'étude, en raison de l'incorporation d'AIC marqué au ¹⁴C dans le pool biosynthétique des purines. Les résultats obtenus suggèrent que le témozolomide franchit rapidement la barrière

hémato-encéphalique et est présent dans le liquide céphalorachidien. Les concentrations dans l'encéphale et les testicules ont semblé culminer une heure après l'administration de la dose, puis ont diminué lentement; les taux de radioactivité sont demeurés plus élevés dans les reins, le foie, la paroi du gros intestin et de l'intestin grêle, les glandes salivaires et les testicules. On n'a observé aucune différence de concentration tissulaire d'un sexe à l'autre.

Aucun métabolite n'a été retrouvé chez la souris lors d'une étude *in vitro*. Dans une étude *in vivo*, il a été constaté que 39 % du témozolomide était excrété sous forme inchangée et qu'une faible quantité du métabolite acide du témozolomide (MAT) était également excrétée. Aucun autre métabolite n'a été retrouvé.

Chez le rat, aucun métabolite n'a été décelé pendant six heures. Les femelles ont excrété la même quantité de la molécule mère que les mâles. Chez le chien, le témozolomide constituait environ 30 % du carbone radioactif présent dans le plasma 8 heures après l'administration d'une dose.

Pharmacologie chez l'humain

Pharmacologie clinique

Le témozolomide administré par voie orale à des humains à des doses thérapeutiques a été absorbé rapidement et complètement. La C_{max} et l'ASC ont augmenté proportionnellement à la dose. L'administration de doses multiples n'a pas entraîné d'accumulation de la substance dans l'organisme. Le volume de distribution, la clairance et la demi-vie du médicament étaient indépendants de la dose, avaient de très faibles coefficients de variation et étaient prévisibles et reproductibles. Les principales voies d'élimination de témozolomide du plasma étaient une hydrolyse non enzymatique donnant lieu à la formation de MTIC et l'excrétion rénale de la molécule mère. Le MAT était le seul métabolite d'importance et constituait moins de 3 % de la dose excrétée dans l'urine.

Le métabolisme par l'intermédiaire du cytochrome P-450, évalué par le taux de MAT, n'a pas participé de façon significative à la clairance plasmatique du témozolomide. Du point de vue clinique, la clairance du témozolomide ne devrait donc pas être affectée de manière significative par l'interaction des médicaments pris conjointement avec des isozymes spécifiques du cytochrome P-450, pas plus que l'administration de témozolomide ne devrait altérer par inhibition compétitive le métabolisme d'autres agents. L'analyse des données des études de phase II a confirmé que la clairance du témozolomide n'était pas affectée par la prise de sept médicaments souvent utilisés chez les patients susceptibles de recevoir du témozolomide (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, dexaméthasone, antagonistes des récepteurs H_2 , prochlorpérazine et ondansétron). L'acide valproïque a été associé à une baisse statistiquement significative ($p = 0,019$), mais négligeable d'un point de vue clinique, de 4,7 % de la clairance du témozolomide.

La présence d'une néphropathie ne devrait pas influencer sur la clairance du témozolomide. C'est du moins ce qui ressort de données expérimentales démontrant que l'âge, les fonctions rénale et hépatique, ainsi que le tabagisme ne modifient pas la clairance du témozolomide. Chez les femmes, la clairance du témozolomide a été inférieure à celle des hommes, mais cette différence n'était pas significative sur le plan clinique. L'administration de témozolomide avec de la

nourriture a retardé l'absorption du médicament et entraîné une diminution non significative cliniquement de 9 % de l'exposition à la substance. Les taux plasmatiques de témozolomide étaient plus élevés chez les enfants de plus de trois ans que chez les adultes. Ceci tient sans doute au fait que le rapport entre la surface corporelle et le poids est plus important chez les enfants.

Le MTIC se transforme en AIC beaucoup plus rapidement qu'il ne s'est formé à partir du témozolomide. Après administration par voie orale d'une dose de témozolomide, la demi-vie plasmatique du MTIC a été la même que celle du témozolomide (1,8 heure). Étant donné que le témozolomide et le MTIC ont un volume de distribution à peu près équivalent, on a pu prédire l'ASC du MTIC; celle-ci correspondait à environ 2 % à 4 % de celle du témozolomide.

Les évaluations pharmacodynamiques ont montré que les principaux effets de toxicité hématologique du témozolomide (thrombocytopénie et neutropénie graves) survenaient rarement pendant le premier cycle. L'augmentation de la dose de témozolomide et de l'ASC a été associée à une incidence accrue de neutropénie et de thrombocytopénie. Les patients âgés de plus de 70 ans ont présenté un plus grand risque de neutropénie, bien qu'il y ait eu peu de sujets (8 personnes) dans ce sous-groupe d'âge. L'incidence de la thrombocytopénie et de la neutropénie était environ trois fois plus élevée chez les femmes. Les enfants semblaient tolérer des concentrations plasmatiques plus élevées de témozolomide avant d'atteindre le seuil de toxicité commandant une limitation de la dose. Cette situation tient selon toute vraisemblance au fait que les enfants disposent de réserves plus importantes de moelle osseuse.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études de toxicité aiguë ont été menées chez la souris et le rat. Au cours d'études portant sur l'administration d'une dose unique à des souris, la dose létale 50 % (DL₅₀) de témozolomide a été de 891 mg/m² chez les mâles et de 1 072 mg/m² chez les femelles lors de l'administration par voie orale, et de 1 297 mg/m² chez les mâles et de 891 mg/m² chez les femelles lors de l'administration par voie intrapéritonéale. Chez le rat, la DL₅₀ a été de 1 937 mg/m² lorsque le témozolomide a été administré par voie orale et de 1 414 mg/m² lorsqu'il a été administré par voie intrapéritonéale. Les observations faites avant le décès chez la souris et le rat comprenaient l'hypoactivité, une posture voûtée et la fermeture partielle des yeux (doses ≥ 1 000 mg/m², en général). On a également observé chez la souris des tremblements (doses ≥ 1 000 mg/m² administrées par voie orale et doses ≥ 2 000 mg/m² administrées par voie intrapéritonéale), une prostration (doses ≥ 2 000 mg/m²) et de l'ataxie (doses ≥ 4 000 mg/m² administrées par voie intrapéritonéale). Lors de l'autopsie, on a remarqué des zones rouge foncé sur l'estomac de souris mâles ayant reçu des doses de témozolomide ≥ 3 000 mg/m² (par voie orale) ou des doses ≥ 2 000 mg/m² (par voie intrapéritonéale), ainsi que sur celui de souris femelles ayant reçu des doses ≥ 1 000 mg/m² de témozolomide.

Chez les rats, on a observé des selles anormales ou rares (doses ≥ 1 500 mg/m² administrées par voie orale) et de la dyspnée (doses ≥ 2 500 mg/m² administrées par voie orale). Lorsque les doses administrées par voie orale ont atteint et dépassé 5 000 mg/m², on a noté une diminution de l'appétit, une maigreur, des selles anormales ou rares, de l'anorexie et une dyspnée. L'anorexie et une enflure de la tête chez les rats qui avaient reçu, par voie intrapéritonéale, des doses de

témozolomide $\geq 2\ 000\ \text{mg/m}^2$ ont été également notées. Au moment de l'autopsie, des zones rouge foncé ont été constatées sur l'estomac de rats auxquels on avait administré, par voie orale, des doses $\geq 1\ 500\ \text{mg/m}^2$ et, par voie intrapéritonéale, des doses $\geq 2\ 000\ \text{mg/m}^2$. Des zones foncées ont également été observées sur l'encéphale, les organes reproducteurs, les ganglions lymphatiques, les poumons, le pancréas, le cæcum et les tissus sous-cutanés à la suite de l'administration, par voie orale, de doses $\geq 1\ 500\ \text{mg/m}^2$. Après l'administration, par voie intrapéritonéale, de doses $\geq 2\ 000\ \text{mg/m}^2$, des zones foncées ont été notées sur l'intestin grêle (mâles ayant reçu $4\ 000\ \text{mg/m}^2$), les ganglions lymphatiques, les poumons et les tissus sous-cutanés.

Les observations cliniques faites chez les chiens qui ont reçu en 6 jours une dose totale de $3\ 500\ \text{mg/m}^2$ de témozolomide comprenaient des vomissements, l'hypoactivité, l'ataxie, la polypnée, la mydriase et des selles mucoïdes décolorées. À l'autopsie, on a remarqué des zones rouge foncé sur l'estomac et une substance rouge foncé tirant sur le brun dans le tractus gastro-intestinal.

Des vomissements, un ptyalisme et des selles anormales ou rares ont été observés chez les chiens auxquels on avait administré, par voie orale, des doses uniques de témozolomide $\geq 200\ \text{mg/m}^2$. Tous les chiens qui avaient reçu une dose de 200 ou de $400\ \text{mg/m}^2$ ont survécu pendant la période d'observation de 14 jours; les chiens auxquels on avait administré le témozolomide à raison de 600, de 1 000 ou de $1\ 500\ \text{mg/m}^2$ sont morts avant la fin de la période de 14 jours ou étaient en piètre état au moment de l'euthanasie qui a eu lieu avant même que cette période ne soit écoulée. Les signes observés lors de l'autopsie pratiquée sur les animaux exposés à des doses de $1\ 000\ \text{mg/m}^2$ comprenaient des zones foncées sur l'estomac, les ganglions lymphatiques, le cæcum, l'intestin grêle, le cœur, la vessie et les tissus sous-cutanés. Aucune lésion macroscopique n'a été relevée à la suite de l'administration de doses inférieures à $1\ 000\ \text{mg/m}^2$.

Toxicité de doses multiples

La toxicité du témozolomide a été évaluée chez le rat et le chien sur un cycle unique, sur trois cycles et sur six cycles de traitement. Les tableaux qui suivent rendent compte des résultats de ces travaux.

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
<p>ÉTUDES PORTANT SUR UN CYCLE UNIQUE</p> <p>Rats :</p> <p>Chiens :</p>	200 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • mort de 1 mâle • ↓ de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens • ↓ du nombre moyen d' érythrocytes et de leucocytes • ↓ du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • ↑ des taux de bilirubine totale, de γ-glutamyl-transférase et d'azote uréique du sang • ↓ des taux de protéines totales et d' albumine • ↓ du poids des organes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • thymus • prostate • rate ou testicules • résultats de l'autopsie : <ul style="list-style-type: none"> • zones foncées sur l'estomac, les poumons, les testicules et les ganglions lymphatiques • zones pâles sur le foie et les reins • hypertrophie des vésicules séminales • dégénérescence des testicules • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne • présence de cellules syncytiales dans les testicules • déplétion lymphoïde de la rate • nécrose glandulaire • moelle osseuse hypocellulaire • dégénérescence des testicules • hyperplasie ou anomalie de l'épithélium muqueux de l'intestin grêle 	200 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • mort ou euthanasie de tous les chiens • vomissements • hypoactivité • déshydratation • anorexie • selles anormales • ↓ de la consommation de nourriture • ↓ du poids corporel ou du gain pondéral • ↓ du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • résultats de l'autopsie : <ul style="list-style-type: none"> • ganglions lymphatiques hypertrophiés et foncés • zones foncées sur l'intestin, la vessie, l'œsophage, le cœur, le thymus et les tissus sous-cutanés • rate pâle et présentant des saillies • atrophie du thymus • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus • présence de cellules syncytiales dans les testicules • atrophie de la moelle osseuse • déplétion lymphoïde de la rate, des ganglions lymphatiques et de l'intestin grêle • hémorragie, nécrose glandulaire et congestion de l'intestin grêle
	400 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • mort de 9 mâles et de 9 femelles • hypoactivité • posture voûtée • maigreux • selles rares 	500 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • mort ou euthanasie de tous les chiens • vomissements • hypoactivité • déshydratation • anorexie

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens • pâleur du fond des deux yeux (10 rats) • ↓ du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • ↓ du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • ↑ du volume urinaire, ↑ de l'osmolalité urinaire • ↓ du poids des organes suivants : • thymus • prostate • rate ou testicules • hypophyse • glandes salivaires • cœur • ovaires, épидидyme • résultats de l'autopsie : • zones foncées sur l'estomac, les poumons, les testicules et les ganglions lymphatiques • zones pâles sur le foie et les reins • hypertrophie des vésicules séminales • dégénérescence des testicules • constatations histopathologiques : • déplétion lymphoïde du thymus • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne • présence de cellules syncytiales dans les testicules • déplétion lymphoïde de la rate • nécrose glandulaire • moelle osseuse hypocellulaire • dégénérescence des testicules • hyperplasie ou anomalie de l'épithélium muqueux de l'intestin grêle 		<ul style="list-style-type: none"> • selles anormales • ↓ de la consommation de nourriture • ↓ du poids corporel ou du gain pondéral • ↓ du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • résultats de l'autopsie : • ganglions lymphatiques hypertrophiés et foncés • zones foncées sur l'intestin, la vessie, l'œsophage, le cœur, le thymus et les tissus sous-cutanés • rate pâle et présentant des saillies • atrophie du thymus • constatations histopathologiques : • déplétion lymphoïde du thymus • présence de cellules syncytiales dans les testicules • atrophie de la moelle osseuse • déplétion lymphoïde de la rate, des ganglions lymphatiques et de l'intestin grêle • hémorragie, nécrose glandulaire et congestion de l'intestin grêle
	800 mg/m ² (mâles) ou	<ul style="list-style-type: none"> • le 21^e jour, tous les rats étaient morts ou avaient été sacrifiés • hypoactivité 	1000 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • mort ou euthanasie de tous les chiens • vomissements • hypoactivité

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
	600 mg/m ² (femelles)	<ul style="list-style-type: none"> • posture voûtée • maigreur • selles rares • ↓ de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens • ↓ du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • ↓ du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • ↑ du volume urinaire, ↓ de l'osmolalité urinaire • ↓ du poids des organes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • thymus • prostate • rate ou testicules • résultats de l'autopsie : <ul style="list-style-type: none"> • zones foncées sur l'estomac, les poumons, les testicules et les ganglions lymphatiques • zones pâles sur le foie et les reins • hypertrophie des vésicules séminales • dégénérescence des testicules • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne • présence de cellules syncytiales dans les testicules • dégénérescence ou nécrose de la rétine • déplétion lymphoïde de la rate • nécrose glandulaire • moelle osseuse hypocellulaire • dégénérescence des testicules • hyperplasie ou anomalie de l'épithélium muqueux de l'intestin grêle 		<ul style="list-style-type: none"> • déshydratation • anorexie • selles anormales • ↓ de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens • ↓ du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • résultats de l'autopsie : <ul style="list-style-type: none"> • ganglions lymphatiques hypertrophiés et foncés • zones foncées sur l'intestin, la vessie, l'œsophage, le cœur, le thymus et les tissus sous-cutanés • rate pâle et présentant des saillies • atrophie du thymus • tissus lymphoïdes proéminents dans l'intestin • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus • présence de cellules syncytiales dans les testicules • atrophie de la moelle osseuse • déplétion lymphoïde de la rate, des ganglions lymphatiques et de l'intestin grêle • hémorragie, nécrose glandulaire et congestion de l'intestin grêle • dégénérescence ou nécrose de la couche externe de la rétine
	25 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ du poids de l'organe suivant : <ul style="list-style-type: none"> • thymus • résultats de l'autopsie : <ul style="list-style-type: none"> • poumon foncé (1 femelle) 	25 mg/m ²	

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<ul style="list-style-type: none"> • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne • présence de cellules syncytiales dans les testicules 		
	50 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • ↓ du poids de l'organe suivant : <ul style="list-style-type: none"> • thymus • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne • présence de cellules syncytiales dans les testicules 	50 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements
	100 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • ↓ du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • ↓ du poids des organes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • thymus • rate ou testicules • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne • présence de cellules syncytiales dans les testicules • déplétion lymphoïde de la rate • nécrose glandulaire 	125 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • mort de 1 mâle • hypoactivité • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus et • présence de cellules syncytiales dans les testicules
	150 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • ↓ du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • ↓ du poids des organes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • thymus 		

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<ul style="list-style-type: none"> • rate ou testicules • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne • présence de cellules syncytiales dans les testicules • déplétion lymphoïde de la rate • nécrose glandulaire • moelle osseuse hypocellulaire • dégénérescence des testicules • hyperplasie ou anomalie de l'épithélium muqueux de l'intestin grêle 		
	200 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens • ↓ du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • ↓ du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • ↑ des taux de bilirubine totale, de γ-glutamyl-transférase et d'azote uréique du sang • ↓ des taux de protéines totales et d'albumine • ↓ du poids des organes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • thymus • rate ou testicules • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne • présence de cellules syncytiales dans les testicules • déplétion lymphoïde de la rate • nécrose glandulaire • moelle osseuse hypocellulaire • dégénérescence des testicules • hyperplasie ou anomalie de l'épithélium muqueux de l'intestin grêle 		

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
ÉTUDES PORTANT SUR TROIS CYCLES Rats : Chiens :	25 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la consommation de nourriture (pendant la 1^{re} semaine du 1^{er} cycle) • résultats de l'autopsie : <ul style="list-style-type: none"> • ↓ déplétion lymphoïde du thymus • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus 	25 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements chez plusieurs chiens • ↓ du taux de lactate-déshydrogénase chez les mâles
	50 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ de la consommation de nourriture (pendant la 1^{re} semaine du 1^{er} cycle) • résultats de l'autopsie : <ul style="list-style-type: none"> • ↓ du poids moyen du thymus (en milieu d'étude) • atrophie du thymus • alopecie • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus 	50 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements chez plusieurs chiens • hypoactivité chez quelques chiens • ↓ du taux de lactate-déshydrogénase chez les mâles et les femelles <p>DOSE SANS EFFET OBSERVABLE (à de légères exceptions près)</p>
	200 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • chute des poils • alopecie (liée à la dose) • masses sous-cutanées palpables le long du thorax et de l'abdomen (2 mâles et 19 femelles) • ↓ de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens • ↓ du nombre d'érythrocytes, de réticulocytes et de plaquettes • ↓ du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite • ↓ du nombre total et corrigé de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes • résultats de l'autopsie : <ul style="list-style-type: none"> • ↓ du poids moyen du thymus (en milieu d'étude) • ↓ du poids des testicules et des épидидymes (en fin d'étude) • masses (chez 2 femelles sur 10) (en milieu d'étude) • masses chez 2 mâles sur 20 et chez 17 femelles sur 20 (en fin d'étude) • atrophie du thymus 	125 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements chez tous les chiens • gencives pâles chez certains chiens • hypoactivité chez quelques chiens • ↓ du nombre moyen de plaquettes, de leucocytes, de neutrophiles ou de lymphocytes (pendant et après la période d'administration du médicament) • ↓ du taux de lactate-déshydrogénase chez les mâles et les femelles • constatations après la mort : <ul style="list-style-type: none"> • ↓ du poids du thymus chez les femelles • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus et de la rate • ↑ du nombre de cellules syncytiales dans les testicules • ↑ présence de spermatozoïdes immatures ou anormaux dans les canaux épидидymaires

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<ul style="list-style-type: none"> • alopecie • constatations histopathologiques : • moelle osseuse hypocellulaire et hémorragie • nécrose de l'épithélium glandulaire de l'intestin grêle et du gros intestin • déplétion lymphoïde du thymus • déplétion lymphoïde de la rate • réduction de la substance colloïde et hypertrophie de l'épithélium folliculaire de la glande thyroïde de certains animaux 		
ÉTUDES PORTANT SUR SIX CYCLES Rats : Chiens :	25 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • 1 mort (mâle) • déplétion lymphoïde du thymus (en milieu d'étude) • carcinome mammaire et carcinome <i>in situ</i> (quelques femelles) 	25 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements
	50 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • 1 mort (mâle) • ↓ du poids corporel moyen des femelles (euthanasie en fin d'étude) • ↓ de la consommation de nourriture et du gain pondéral hebdomadaires • ↓ du poids moyen du thymus (femelles) • ↓ du poids des testicules (euthanasie en fin d'étude) • déplétion lymphoïde du thymus (en milieu d'étude) • carcinome mammaire et carcinome <i>in situ</i> (quelques femelles) 	50 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements <p>DOSE SANS EFFET OBSERVABLE (à de légères exceptions près)</p>
	125 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • 18 morts (8 mâles et 10 femelles) <ul style="list-style-type: none"> • la plupart des morts chez les femelles : carcinomes • chute des poils (modérée) • œdème de certaines parties du corps • masses palpables chez les mâles (5/35) et les femelles (31/35) • posture voûtée, hypoactivité (femelles) • coloration pâle (femelles) 	125 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements • gencives pâles • selles décolorées • perte pondérale • variation cyclique du nombre moyen de plaquettes, du nombre total moyen de leucocytes, ainsi que du nombre moyen de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes • légères modifications cycliques du nombre

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<ul style="list-style-type: none"> • ↓ du poids corporel, de la consommation hebdomadaire de nourriture et du gain pondéral moyens absolus • ↓ du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et d'hématocrite • ↓ du nombre de leucocytes et de lymphocytes • ↓ des taux de protéines totales, d'albumine et de globulines (5^e et 6^e cycles) • ↓ du poids moyen du thymus • ↑ du poids des organes, du rapport entre le poids des organes et celui du corps, du rapport entre le poids des organes et celui de l'encéphale (foie, reins et glandes surrénales) (valeurs moyennes absolues chez les femelles lors d'une euthanasie effectuée en milieu d'étude) • ↑ du poids du foie et de la rate des femelles (euthanasie en fin d'étude) • ↑ du poids des glandes surrénales des mâles (euthanasie en fin d'étude) • ↓ du poids des testicules • modifications histopathologiques touchant le système hématopoïétique, les testicules et les épидидymes, les glandes mammaires, le cortex surrénalien et la peau • ↑ de l'incidence de néoplasmes divers • déplétion lymphoïde du thymus (en milieu et en fin d'étude) • carcinome mammaire et carcinome <i>in situ</i> (chez la plupart des femelles) • kérato-acanthomes de la peau (54 %) et adénome basocellulaire (rare) chez les mâles • divers néoplasmes méenchymateux 		<p>d'érythrocytes chez les femelles</p> <ul style="list-style-type: none"> • constatations après la mort : <ul style="list-style-type: none"> • altérations histomorphologiques de la rate, des reins, des testicules et des épидидymes • ↑ de l'hématopoïèse extramédullaire • rate pigmentée • présence de cellules syncytiales dans les testicules • ↑ du nombre de spermatozoïdes immatures ou anormaux

Il ressort de ces études que l'absorption du témozolomide était fonction de la dose, sans égard au sexe, et que le médicament ne semblait pas s'accumuler dans l'organisme. Le pouvoir cancérogène global du témozolomide chez le rat ne semble pas différer beaucoup de celui des autres agents employés en chimiothérapie. Les modifications hématologiques semblent cycliques : elles survenaient après l'administration du médicament, puis étaient suivies d'une période de rétablissement des paramètres.

Carcinogénèse

Aucune étude sur le pouvoir cancérogène du témozolomide n'a été réalisée. Cependant, les résultats de l'étude portant sur six cycles de traitement menée chez le rat peuvent servir à évaluer le pouvoir cancérogène du témozolomide.

Pendant l'étude portant sur six cycles de traitement effectuée chez le rat, on a observé de nombreux types de néoplasmes, dont le carcinome mammaire, le carcinome *in situ*, le kératoacanthome de la peau et l'adénome basocellulaire. Les néoplasmes mésoenchymateux incluaient le fibrosarcome, le schwannome malin, le sarcome stromal de l'endomètre, le sarcome, l'hémangiosarcome et le fibrome. Aucune tumeur ni aucune indication de modifications préneoplasiques n'ont été observées lors des études réalisées chez le chien. Compte tenu du fait que le témozolomide est un promédicament d'un agent alcoylant, à savoir le MTIC, son pouvoir cancérogène est prévisible.

Mutagenèse

Les effets mutagènes du témozolomide ont été mis en évidence au cours de deux études : le test d'Ames sur la mutagenèse des bactéries et une analyse des lymphocytes circulants chez l'humain. D'autres études de toxicité *in vitro* n'ont pas été réalisées, car les deux études susmentionnées ont établi le pouvoir mutagène du produit, et la néoplasie a été observée *in vivo*. Comme ces résultats sont concordants avec ceux obtenus pour d'autres médicaments de la même classe, il est peu probable que des analyses *in vivo* donnent de l'information additionnelle susceptible d'avoir un impact sur l'utilisation clinique du témozolomide ou de faciliter l'évaluation du risque chez l'humain. Par conséquent, aucune étude *in vivo* sur le pouvoir mutagène n'a été réalisée.

Effets toxiques sur la reproduction

Aucune étude de fertilité et de reproduction n'a été menée sur le témozolomide. Le témozolomide n'a pas eu d'effets sur le déroulement de la grossesse chez la rate et la lapine.

Les résultats d'études portant sur plusieurs cycles de traitement indiquent des effets toxiques sur les testicules, à savoir une diminution du poids absolu des testicules chez les rats ayant reçu des doses de 50 mg/m² et la présence de cellules syncytiales dans les testicules des rats et des chiens qui avaient reçu des doses de 125 mg/m². Ces résultats laissent entrevoir d'autres effets éventuels sur la reproduction, dont l'infertilité et une altération possible du bagage génétique des cellules germinales.

Les effets toxiques du témozolomide sur la reproduction ont seulement été étudiés au cours des études de détermination de la posologie chez le rat et le lapin. Aucune maternotoxicité importante n'a été observée, et les taux de grossesse n'ont pas été modifiés chez l'une ou l'autre des espèces. La dose administrée n'a pas influé sur les taux d'implantation ni sur la durée de la

gestation. Le nombre de résorptions et de pertes postérieures à l'implantation était plus élevé à la dose de 150 mg/m²/jour qu'à celles de 5, de 25 et de 50 mg/m²/jour. Le poids foetal a diminué aux doses de 50 (légère baisse) et de 150 mg/m²/jour. Aucune modification ou malformation externe n'a été notée chez le rat. Chez le lapin, 18 types de malformations ont été relevés chez les foetus de lapins ayant reçu 125 mg/m²/jour. Compte tenu de ces résultats, on estime à 50 mg/m²/jour la dose sans effet observable. Il ressort de ces données que le témozolomide, comme n'importe quel autre agent alcoylant, peut causer la mort des embryons et entraîner des malformations chez le rat et le lapin.

Le témozolomide n'a fait l'objet d'aucune étude relative au développement périnatal et postnatal. Comme le témozolomide a pour but d'entraver la mitose, la croissance et le développement postnatals de la progéniture pourraient se ressentir d'une exposition à du lait maternel contenant cet agent.

Le profil toxicologique du témozolomide pour administration intraveineuse déterminé en phase préclinique est comparable à celui de la préparation orale (capsules) et d'autres agents anticancéreux alcoylants commercialisés. La préparation intraveineuse a donné lieu à une irritation locale au point d'injection chez les lapins et les rats, mais l'irritation n'a été que transitoire et n'a causé aucune lésion permanente des tissus.

RÉFÉRENCES

1. Bower M, Newlands ES, Bleehen NM, Brada M, *et al.* Multicentre CRC phase II trial of temozolomide in recurrent or progressive high-grade glioma. *Canc Chemother Pharmacol* 1997;40:484-488.
2. Brock CS, Matthews JC, Brown G, Newlands ES, *et al.* *In vivo* demonstration of 11C temozolomide uptake by human recurrent high grade astrocytomas. *Br J Cancer* 1997; 75(8):1241.
3. Devineni D, Klein-Szanto A, Gallo JM. Uptake of temozolomide in a rat glioma model in the presence and absence of the angiogenesis inhibitor TNP-470. *Cancer Research* 1996;56:1983-1987.
4. Newlands ES, Stevens MFG, Wedge SR, Wheelhouse RT, Brock C. Temozolomide: a review of its discovery, chemical properties, pre-clinical development and clinical trials. *Canc Treat Rev* 1997;23:35-61.
5. Osoba D, Aaronson NK, Muller M, Sneeuw K, *et al.* Effect of neurological dysfunction on health-related quality of life in patients with high-grade glioma. *J Neuro-Oncol* 1997;34:263-278.
6. Tsang LLH, Quarterman CP, Gescher A, Slack JA. Comparison of the cytotoxicity *in vitro* of temozolomide and dacarbazine, prodrugs of 3-methyl-(triazene-1-yl)imidazole-4-carboxamide. *Cancer Chemother Pharmacol* 1991;27:342-346.
7. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, *et al.*, Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-996.
8. Monographie de produit : Temodal[®], Merck Canada Inc., Date de révision : 23 juin 2017. Numéro de la demande : 204940.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Taro-Temozolomide (capsules de témozolomide)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Taro-Temozolomide et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements au sujet de Taro-Temozolomide. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ce feuillet avant de commencer à prendre votre médicament. Rappelez-vous que ce médicament est seulement pour vous et qu'il doit être pris suivant les consignes de votre médecin. Ne le donnez à personne d'autre.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

- Taro-Temozolomide en association avec la radiothérapie est utilisé pour le traitement des adultes atteints d'un glioblastome multiforme (GBM) (une forme de tumeur du cerveau) nouvellement diagnostiqué.
- Taro-Temozolomide est employé pour traiter les adultes atteints d'un GBM récidivant ou évolutif ou d'un astrocytome anaplasique (AA) après avoir reçu un traitement standard.

Les effets de ce médicament:

Taro-Temozolomide est un agent antitumoral. Taro-Temozolomide agit sur les cellules cancéreuses. Les cellules saines peuvent aussi être touchées, ce qui peut entraîner des effets secondaires (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Vous ne devez pas prendre ce médicament si :

- vous êtes allergique à ce médicament ou à l'un de ses ingrédients;
- vous avez déjà eu une réaction allergique à la dacarbazine (DTIC), un autre médicament utilisé contre le cancer;
- le nombre de vos cellules sanguines est faible (myélosuppression grave).

L'ingrédient médicinal:

L'ingrédient médicinal de Taro-Temozolomide est le témozolomide.

Les ingrédients non médicinaux:

Ingrédients non médicinaux des capsules Taro-Temozolomide : acide stéarique, acide tartarique, glycolate d'amidon sodique, lactose anhydre; l'enveloppe des capsules contient du dioxyde de titane, de la gélatine et du laurylsulfate de sodium.

L'enveloppe des capsules de 5 mg porte une inscription à l'encre verte composée de glaçage pharmaceutique, de propylèneglycol, d'ammoniaque puissant, d'oxyde de fer jaune et de laque d'aluminium FD&C bleu n° 1 (E133).

L'enveloppe des capsules de 20 mg porte une inscription à l'encre jaune composée de glaçage pharmaceutique, de propylèneglycol, d'ammoniaque puissant et d'oxyde de fer jaune.

L'enveloppe des capsules de 100 mg porte une inscription à l'encre rose composée de glaçage pharmaceutique, de propylène glycol, d'ammoniaque puissant, d'eau purifié, d'hydroxyde de potassium, d'oxyde de fer rouge (E172), d'oxyde de fer jaune (E172), de laque d'aluminium FD&C bleu n° 1 (E133) et de dioxyde de titane (E171).

L'enveloppe des capsules de 140 mg porte une inscription à l'encre bleue composée de glaçage pharmaceutique, de propylèneglycol, d'ammoniaque puissant, de dioxyde de titane (E171) et de laque d'aluminium FD&C bleu n° 1 (E133).

L'enveloppe des capsules de 180 mg porte une inscription à l'encre rouge composée de glaçage pharmaceutique, de propylèneglycol, d'ammoniaque puissant et d'oxyde de fer rouge (E172).

L'enveloppe des capsules de 250 mg porte une inscription à l'encre noire composée de glaçage pharmaceutique, de propylèneglycol, d'ammoniaque puissant, d'oxyde de fer noir (E172), d'hydroxyde de potassium et d'eau purifiée.

Les formes posologiques:

Chaque capsule Taro-Temozolomide contient 5 mg (capsule opaque entièrement blanche, portant une inscription à l'encre verte), 20 mg (capsule opaque entièrement blanche, portant une inscription à l'encre jaune), 100 mg (capsule opaque entièrement blanche, portant une inscription à l'encre rose), 140 mg (capsule opaque entièrement blanche, portant une inscription à l'encre bleue), 180 mg (capsule opaque entièrement blanche,

portant une inscription à l'encre rouge) ou 250 mg (capsule opaque entièrement blanche, portant une inscription à l'encre noire) de témozolomide. Les capsules Taro-Temozolomide sont offertes en boîtes de 1 flacon contenant chacun 5 ou 20 capsules ou en boîte de 1 ou 4 plaquettes alvéolaires contenant 5 capsules chacune.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Taro-Temozolomide doit être prescrit par un médecin spécialisé dans l'utilisation des agents anticancéreux.

Taro-Temozolomide peut gravement abaisser la production des cellules sanguines, ce qui peut mettre la vie du patient en danger.

Taro-Temozolomide peut entraîner des problèmes de foie pouvant mettre la vie en danger.

La prise de temozolomide provoque fréquemment des nausées et des vomissements.

Taro-Temozolomide administré en association avec une radiothérapie peut causer une pneumonie grave (*Pneumocystis carinii*).

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Taro-Temozolomide si :

- vous souffrez de troubles hépatiques;
- vous souffrez de troubles rénaux;
- avoir des antécédents d'hépatite B ou d'hépatite B actuelle,
- vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- vous allaitez; ou
- vous êtes un homme et prévoyez concevoir un enfant (ou recherchez de l'information sur la cryoconservation, une technique de congélation du sperme).

Dans certains cas, l'hépatite B se manifeste de nouveau chez les patients qui ont déjà été atteints de la maladie. Si vous pensez que vous avez déjà été atteint d'hépatite B, dites-le à votre médecin.

L'infection par le virus de l'hépatite B cause une inflammation du foie qui peut se manifester par les symptômes suivants : fièvre légère, envie de vomir, fatigue, perte de l'appétit, douleur aux articulations et/ou au ventre, et jaunissement du blanc des yeux, de la peau et de la langue. Si vous présentez l'un de ces symptômes, communiquez immédiatement avec votre médecin.

Taro-Temozolomide (capsules de témozolomide)

Étant donné que Taro-Temozolomide peut nuire à un enfant à naître, les patients, hommes et femmes, doivent utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement et les six mois qui suivent la dernière dose.

Il est aussi possible que Taro-Temozolomide cause une infertilité irréversible chez les hommes.

Ne conduisez pas et n'opérez aucune machinerie avant de savoir comment vous réagirez au traitement au moyen de Taro-Temozolomide.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Afin d'éviter toute interaction entre les médicaments que vous utilisez, informez votre médecin ou votre pharmacien des autres médicaments que vous prenez. L'acide valproïque est un exemple de médicament qui pourrait interagir avec Taro-Temozolomide.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin déterminera la dose de Taro-Temozolomide que vous prendrez selon votre taille et de votre poids (m^2). Prenez Taro-Temozolomide selon les directives de votre médecin.

Posologie habituelle:

Dose pour adulte :

Pour les patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué :

En association avec la radiothérapie : 75 mg/m^2 par jour durant 42 jours (49 au maximum).

Phases d'entretien : 150 mg/m^2 par jour durant 5 jours au cours du premier cycle, puis 200 mg/m^2 par jour au cours des cycles 2 à 6, si vous tolérez le médicament (un cycle dure 28 jours).

Récidive ou évolution d'un GBM ou d'un astrocytome anaplasique (AA) après un traitement standard:

Patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie : 200 mg/m^2 par jour durant 5 jours toutes les 4 semaines selon un cycle de 28 jours.

Patients ayant déjà reçu une chimiothérapie : 150 mg/m^2 par jour durant 5 jours au cours du premier cycle, puis 200 mg/m^2 , une fois par jour, durant 5 jours au deuxième cycle en l'absence de toxicité hématologique.

De quelle façon Taro-Temozolomide est-il pris?

Les capsules Taro-Temozolomide se prennent par la bouche, à jeun, au moins une heure avant un repas.

Avalez les capsules entières avec un verre d'eau. N'ouvrez pas et ne croquez pas les capsules.

Évitez le contact avec votre peau, vos yeux et votre nez.

On vous prescrira peut-être un autre médicament pour prévenir les nausées et les vomissements.

Dose excessive:

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée:

Si vous oubliez de prendre une dose ou si vous vomissez après avoir pris votre médicament, communiquez avec votre médecin pour savoir quoi faire.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Taro-Temozolomide peut causer des effets secondaires imprévus ou indésirables comme tous les autres médicaments.

Communiquez immédiatement avec votre médecin si vous faites une réaction allergique grave (telle que urticaire, respiration sifflante ou autre problème respiratoire).

Les effets secondaires fréquents de Taro-Temozolomide en traitement concomitant ou d'entretien incluent, en ordre de fréquence décroissant : la perte de cheveux, la fatigue, les nausées (envie de vomir), les vomissements, la perte d'appétit ou de poids, la constipation, les maux de tête, les éruptions cutanées, la diarrhée, la vision trouble, l'anémie (diminution du nombre de cellules sanguines), la fièvre, la faiblesse des muscles et la somnolence.

Si vous souffrez de vomissements, demandez à votre médecin comment vous pouvez les combattre; demandez-lui aussi quel est le meilleur moment pour prendre Taro-Temozolomide jusqu'à ce que les vomissements soient maîtrisés.

Un traitement à l'aide de Taro-Temozolomide peut provoquer une diminution du nombre de certaines

cellules du sang, ce qui pourrait entraîner la formation d'ecchymoses (« bleus ») ou des saignements plus fréquents, de l'anémie, de la fièvre ou une moins bonne résistance aux infections. Une telle diminution de ces cellules est habituellement transitoire, mais peut, dans certains cas, se prolonger et mener à une forme très grave d'anémie (anémie aplasique) qui peut mettre votre vie en danger. Votre médecin analysera régulièrement votre sang afin d'y déceler tout changement, puis déterminera si des mesures particulières doivent être prises. Selon le cas, il faudra peut-être réduire la dose de Taro-Temozolomide ou cesser le traitement.

Si vous recevez Taro-Temozolomide selon un schéma thérapeutique de 42 jours et que vous suivez une radiothérapie en concomitance, votre médecin vous prescrira en plus un médicament aidant à prévenir une forme grave de pneumonie, appelée pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PCP).

Les effets secondaires moins fréquents de Taro-Temozolomide incluent, en ordre de fréquence décroissant : les convulsions, l'inflammation de la bouche, la toux, les lésions causées par le rayonnement, les étourdissements, l'altération du goût, les valeurs anormales des paramètres sanguins, l'essoufflement, la confusion et les pertes de mémoire, les démangeaisons, les réactions allergiques, l'insomnie, la douleur, la douleur aux articulations, la sécheresse de la peau, la rougeur de la peau, la douleur abdominale, les saignements, les frissons, les troubles de l'ouïe, les troubles de la parole, les tremblements, l'infection, l'augmentation du taux de sucre dans le sang, l'anxiété, la dépression, les variations rapides de l'humeur et la sensation de picotements

Des cas d'éruptions cutanées accompagnées d'une enflure de la peau, y compris celle de la paume des mains et de la plante des pieds, ont été signalés. Si ce genre de problème se présente, consultez votre médecin.

Des cas d'effets secondaires au niveau des poumons généralement accompagnés d'un essoufflement et d'une toux ont été signalés. Si ce genre de problème se présente, consultez votre médecin.

Des cas de rougeurs douloureuses de la peau et d'ampoules sur le corps ou dans la bouche ont aussi été signalés. Consultez votre médecin si vous observez de tels signes.

SI UN EFFET SECONDAIRE OU UN TROUBLE NON MENTIONNÉ SURVIENT, PARLEZ-EN À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Très fréquents	Vue brouillée		✓	
	Perte d'appétit		✓	
	Éruptions cutanées		✓	
	Vomissements		✓	
Fréquents	Confusion		✓	
	Convulsions		✓	
	Diarrhée		✓	
	Fièvre ou autres signes d'infection (p. ex., fièvre, frissons, toux)		✓	
	Ecchymose et saignements plus marqués		✓	
	Perte de poids		✓	
	Perte de mémoire		✓	
	Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> (exemples de symptômes : toux persistante, difficulté à respirer, fièvre)		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptômes / effets		Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Cas graves seulement	Tous les cas	
Peu fréquents	Réaction allergique grave (p. ex., urticaire, respiration sifflante ou autre problème respiratoire)			✓
Inconnus	Éruptions cutanées accompagnées d'une enflure de la peau, y compris celle de la paume des mains et de la plante des pieds (érythème multiforme)		✓	
	Fatigue, pâleur de la peau, essoufflement, rythme cardiaque élevé, fièvre, saignements (anémie aplasique)		✓	
	Rougeur douloureuse de la peau et/ou ampoule sur le corps ou dans la bouche (nécrolyse épidermique toxique [NET], syndrome de Stevens-Johnson [SSJ])			✓
	Essoufflement et toux (pneumonite interstitielle)		✓	
	Ictère et hépatite; atteinte du foie,			

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

Symptômes / effets	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Cas graves seulement	Tous les cas	
y compris insuffisance hépatique, pouvant mettre la vie en danger		✓	
Encéphalite herpétique (exemples de symptômes : fièvre, maux de tête, changement de personnalité, crises, épileptiques et/ou vomissements) pouvant mettre a vie en danger			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de Taro-Temozolomide, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

N'utilisez pas le produit après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Conservez-le à la température ambiante, soit entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.

Gardez-le hors de la portée et de la vue des enfants.

Signalez à votre pharmacien toute modification de l'aspect des capsules.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitez le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé sur le site <http://www.taro.ca>

ou en communiquant avec le promoteur,

Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1
Numéro sans frais : 1-800-268-1975

Importé et distribué par :
Taro Pharmaceuticals Inc.
130 East Drive
Brampton (Ontario) L6T 1C1

TARO est une marque déposée de Taro Pharmaceuticals Inc.

Dernière révision : 17 octobre 2018