

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTeva-Temozolomide

Témozolomide en capsules

Capsules de 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg et 250 mg, destinées à la voie orale

USP

Antinéoplasique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Ontario
M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
Le 24 juillet 2012

Date de révision :
Le 21 décembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 277016

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes	05/2023
---	---------

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	7
4.5 Dose oubliée.....	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	10
7.1 Cas particuliers	14
7.1.1 Grossesse.....	14
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants.....	14
7.1.4 Personnes âgées.....	14
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	14
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	14
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives.....	23
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	25
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	25
9.4 Interactions médicament-médicament	25
9.5 Interactions médicament-aliments.....	27
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	27
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	27
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	27
10.1 Mode d'action	27
10.2 Pharmacodynamie	28
10.3 Pharmacocinétique	30
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	33
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	34
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	34
14 ESSAIS CLINIQUES.....	36
14.1 Essais cliniques, par indication.....	36
14.2 Études de biodisponibilité comparatives	42
15 MICROBIOLOGIE	43
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	43
17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	59
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	60

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-TEMOZOLOMIDE (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.

1.1 Enfants

Enfants (> 3 ans et < 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité du témozolomide n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi dans cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 70 ans) : Les données provenant des études cliniques et l'expérience acquise chez les personnes âgées laissent entendre que l'innocuité et l'efficacité de ce produit sont différentes chez les personnes âgées (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

TEVA-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, a donné lieu à une issue fatale (voir [7 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).

La posologie du traitement par Teva-Temozolomide pourrait devoir être ajustée ou le traitement interrompu (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Avant l'administration et pendant le traitement, il faut procéder à une surveillance hématologique appropriée (voir [7 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 $50 \times 10^9/L$ pendant un cycle quelconque, il faut réduire la dose d'un niveau lors du cycle suivant. Ces niveaux sont les suivants : 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 et 200 mg/m^2 . La dose minimale recommandée est de 100 mg/m^2 . L'ajustement de la dose de Teva-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 en capsules 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.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Phase de traitement concomitant

Teva-Temozolomide doit être administré à la dose de $75 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ pendant 42 jours en association avec la radiothérapie (60 Gy administrés en 30 fractions), suivie d'une phase de traitement d'entretien par Teva-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. Teva-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 $\geq 100 \times 10^9/L$; effets toxiques non hématologiques de grade 1 ou moins (exception faite de l'alopecie, des nausées et des vomissements) selon les *Common Toxicity Criteria* (CTC). Pendant le traitement, il faut réaliser une formule sanguine toutes les semaines.

L'administration de Teva-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 1](#)).

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

Phase de traitement d'entretien

Quatre semaines après la fin du traitement concomitant par Teva-Temozolomide et la radiothérapie, les patients doivent recevoir Teva-Temozolomide pendant 6 cycles additionnels aux fins de traitement d'entretien. La dose à administrer pour le 1^{er} cycle (entretien) est de 150 mg/m²/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/m² 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 ≥ 1,5 x 10⁹/L et si le nombre de plaquettes est ≥ 100 x 10⁹/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 mg/m²/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 dans les [tableaux 2](#) et [3](#).

Pendant le traitement, une formule sanguine doit être réalisée au 22^e jour (soit 21 jours après la première dose de Teva-Temozolomide). Pour réduire la dose de Teva-Temozolomide ou interrompre le traitement, suivre les directives énoncées dans le [tableau 3](#).

Tableau 2. Niveaux de dose de Teva-Temozolomide pour le traitement d'entretien		
Niveau de dose	Dose (mg²/m/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 3. Réduction de la dose de Teva-Temozolomide ou abandon du traitement pendant le traitement d'entretien		
Toxicité	Réduction de la dose de Teva-Temozolomide de 1 niveau^a	Abandon du traitement par Teva-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)
Toxicité non hématologique (exception faite de l'alopecie, des nausées et des vomissements) selon les CTC	Grade 3 selon les CTC	Grade 4 selon les CTC ^b
a) Les différents niveaux de dose de Teva-Temozolomide sont énumérés dans le tableau 2 . b) Il faut cesser de prendre Teva-Temozolomide 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 la réduction de la dose. CTC = <i>Common Toxicity Criteria</i> (critères de toxicité communs)		

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, Teva-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 [7 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 par le témozolomide en capsules (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 par le témozolomide en capsules; 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 du témozolomide en capsules dans cette population est limitée.

On peut poursuivre le traitement par TEVA-TEMOZOLOMIDE jusqu'à ce qu'il y ait évolution de la maladie.

4.4 Administration

Capsules TEVA-TEMOZOLOMIDE

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

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

4.5 Dose oubliée

Le patient qui oublie de prendre une dose ou qui vomit après doit communiquer avec son médecin pour recevoir des directives appropriées.

5 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 : pancytopenie, 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.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Formes pharmaceutiques / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
------------------------------	---	-----------------------------------

Orale	Capsules / 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg et 250 mg	Acide stéarique, acide tartrique, glycolate d'amidon sodique, lactose anhydre et silice colloïdale; l'enveloppe des capsules contient : dioxyde de titane, gélatine et l'encre d'impression noire contient : alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, gomme-laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylèneglycol et solution d'ammoniaque concentrée. L'enveloppe des capsules de 5 mg contient aussi de l'AD&C bleu n° 2 et des pigments d'oxyde de fer jaune. L'enveloppe des capsules de 20 mg contient aussi des pigments d'oxyde de fer jaune. L'enveloppe des capsules de 100 mg contient aussi des pigments d'oxyde de fer rouge. L'enveloppe des capsules de 140 mg contient aussi de l'AD&C bleu n° 2.
-------	--	--

5 mg :

Capsules de gélatine dure vert/blanc, de calibre 3, portant l'inscription « TMZ » sur la cupule de fermeture et « 20 » sur la cupule principale. Flacons ambre contenant 5 capsules.

20 mg :

Capsules de gélatine dure jaune/blanc, de calibre 5, portant l'inscription « TMZ » sur la cupule de fermeture et « 20 » sur la cupule principale. Flacons ambre contenant 5 capsules.

100 mg :

Capsules de gélatine dure rose/blanc, de calibre 3, portant l'inscription « TMZ » sur la cupule de fermeture et « 100 » sur la cupule principale. Flacons ambre contenant 5 capsules.

140 mg :

Capsules de gélatine dure bleu/blanc, de calibre 1, portant l'inscription « TMZ » sur la cupule de fermeture et « 140 » sur la cupule principale. Flacons ambre contenant 5 capsules.

250 mg :

Capsules de gélatine dure blanc/blanc, de calibre 0, portant l'inscription « TMZ » sur la cupule de fermeture et « 250 » sur la cupule principale. Flacons ambre contenant 5 capsules.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Le médecin traitant doit user de sa discrétion lorsqu'il utilise Teva-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 de témozolomide et d'acide valproïque a été associée à une diminution légère, mais statistiquement significative de la clairance du témozolomide.

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

Appareil gastro-intestinal

Traitement antiémétique :

Les nausées et vomissements sont très souvent associés au traitement par le témozolomide. 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 par TEVA-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 :

Le témozolomide est un médicament antitumoral alcoylant. Une myélosuppression grave peut survenir et constitue un effet indésirable limitant la dose. Le traitement par le témozolomide 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 de Teva-Temozolomide pourrait devoir être ajustée ou le traitement interrompu selon les résultats des analyses (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration](#)).

Les patients traités par le témozolomide qui éprouvent de la myélosuppression, peuvent éprouver une pancytopénie prolongée, qui peut engendrer une anémie aplasique, qui dans certains cas a donné lieu à une issue fatale. Dans certains cas, il est difficile d'évaluer l'exposition à des médicaments concomitants associés à une anémie aplasique, y compris la carbamazépine, la phénytoïne et le sulfaméthoxazole / triméthoprim.

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 par le témozolomide, ont été rapportés après la commercialisation du produit (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables signalés 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 par TEVA-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 TEVA-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.

Surveillance et épreuves 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 l'instauration du 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 de réactivation d'une infection par le VHB au cours du traitement par TEVA-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 :

Le témozolomide est administré à raison de 75 mg/m² quotidiennement pendant 42 jours en association avec la radiothérapie (60 Gy administrés en 30 fractions). Une numération sanguine complète doit être effectuée avant le début du traitement et pendant le traitement hebdomadaire. Le traitement par TEVA-TEMOZOLOMIDE doit être interrompu ou abandonné pendant la phase concomitante, selon les critères de toxicité hématologique et non hématologique (voir [4 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 :

Le témozolomide 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 [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Ces niveaux sont les suivants : 100 mg/m², 150 mg/m² et 200 mg/m².

La dose minimale recommandée est de 100 mg/m².

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 bienfaits du traitement par Teva-Temozolomide chez ces personnes.

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

Femmes : Recommander aux femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par TEVA-TEMOZOLOMIDE, ainsi qu'au cours des 6 mois suivant son interruption.

Hommes : Comme TEVA-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 Teva-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 TEVA-TEMOZOLOMIDE.

Appareil respiratoire

Les patients qui ont reçu du témozolomide et une radiothérapie en concomitance 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 recevant du témozolomide et une radiothérapie concomitante dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 42 jours (49 jours au maximum). Les cas de PCP peuvent être plus fréquents quand TEVA-TEMOZOLOMIDE est administré suivant un schéma thérapeutique prolongé.

Ceci étant, tous les patients qui reçoivent Teva-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.

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 TEVA-TEMOZOLOMIDE doit être évaluées.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

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 lapins 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, TEVA-TEMOZOLOMIDE ne devrait pas être administré à des femmes enceintes. Si l'emploi du témozolomide 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 par TEVA-TEMOZOLOMIDE et pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

7.1.2 Allaitement

On ignore si le témozolomide est excrété dans le lait maternel. L'allaitement devrait donc être cessé au cours du traitement par le témozolomide.

7.1.3 Enfants

Enfants (> 3 ans et < 18 ans) : D'après les données soumises à Santé Canada et examinées par l'organisme, l'innocuité et l'efficacité de Teva-Temozolomide n'ont pas été établies chez les enfants. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi dans cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

7.1.4 Personnes âgées

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Expérience acquise durant les études cliniques portant sur des patients traités avec Teva-Temozolomide en capsules

Patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Le [tableau 5](#) 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.

Tableau 5. 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>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>			
Anorexie	56 (19 %)	61 (27 %)	91 (32 %)
Hausse du taux de phosphatase alcaline	3 (1 %)	1 (< 1 %)	4 (1 %)
Hyperglycémie	7 (2 %)	3 (1 %)	9 (3 %)
Hypokaliémie	2 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Perte pondérale	5 (2 %)	7 (3 %)	11 (4 %)
Gain pondéral	4 (1 %)	3 (1 %)	6 (2 %)
<u>Troubles psychiatriques</u>			
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 %)
<u>Troubles du système nerveux</u>			
Aphasie	9 (3 %)	5 (2 %)	11 (4 %)
Ataxie	3 (1 %)	3 (1 %)	5 (2 %)

Tableau 5. 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 (%)
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 %)
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 %)

Tableau 5. 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 (%)
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 %)
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 %)

Tableau 5. 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 (%)
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 %)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
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 %)
Troubles rénaux et urinaires			
Dysurie	1 (< 1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Pollakiurie	5 (2 %)	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Incontinence urinaire	6 (2 %)	4 (2 %)	10 (3 %)
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins			
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 %)
Troubles généraux et au point d'administration			
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 %)
Investigations			
Hausse du taux de gamma GT	4 (1 %)	0 (0 %)	4 (1 %)
Hausse du taux d'enzymes hépatiques	3 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)

Tableau 5. 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 (%)
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 recevant uniquement la radiothérapie a reçu le traitement associant le témozolomide et la radiothérapie.

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 thrombocytopenie, 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 jours); les taux se rétablissaient rapidement, soit habituellement en l'espace de 2 semaines. La myélosuppression n'était pas cumulative. Des cas de pancytopenie et de leucopénie ont été signalés. Des cas de lymphocytopenie ont fréquemment été signalés.

Tableau 6. 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 présenté un effet indésirable quelconque	87 (22 %)	26 (7 %)
Organisme entier, réactions générales	25 (6 %)	2 (< 1 %)

Tableau 6. 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 présenté un effet indésirable quelconque	87 (22 %)	26 (7 %)
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 %)
Pancytopenie	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

Tableau 6. 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 présenté un effet indésirable quelconque	87 (22 %)	26 (7 %)

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.

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’alopécie, 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 7. 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 présenté un effet indésirable quelconque	304 (76 %)
Organisme entier, réactions générales	154 (39 %)

Tableau 7. 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 présenté un effet indésirable quelconque	304 (76 %)
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 %)

Tableau 7. Effets indésirables liés au traitement signalés chez ≥ 2 % des patients atteints d'un gliome récidivant

<i>Fonction, système ou appareil / effet indésirable</i>	<i>Nombre de patients (%)</i>
Nombre de sujets ayant présenté un effet indésirable quelconque	304 (76 %)
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.	

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 thrombocytopénie 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 du témozolomide (hémorragie intratumorale de grade 4 et œdème cérébral de grade 3 chez un patient, et ischémie cérébrale de grade 4 chez un autre).

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

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 8. Anomalies de grade 3 ou 4 liées aux neutrophiles et aux plaquettes

<i>Protocole n° P00458</i>	
	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 9. 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 = 224)
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).

Parmi l'ensemble des patients traités au moyen 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 10. 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 = 1030) ^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.

8.5 Effets indésirables signalés 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 le cytomégalovirus (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 [7 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
- Pancytopénie pouvant donner lieu à une anémie aplasique
- Pneumonite et pneumonite interstitielle
- 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))
- Diabète insipide
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet 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.

Tableau 11 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Capsules de témozolomide	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
--------------------------	------------------	-------	----------------------

<p>Agonistes des récepteurs H₂ (tels que la ranitidine)</p>	<p>EC</p>	<p>L'administration de témozolomide avec de la ranitidine n'a pas entraîné de modification cliniquement significative de l'absorption du témozolomide.</p>	<p>Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du témozolomide.</p>
<p>Inducteur des CYP3A (tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital)</p>	<p>EC</p>	<p>D'après les analyses de pharmacocinétique de population effectuées à partir des données des études de phase II, l'administration de de phénytoïne, de carbamazépine ou de phénobarbital en concomitance avec le témozolomide ne modifie pas la clairance de ce dernier.</p>	<p>Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du témozolomide.</p>
<p>Substrats des CYP3A (tels que la dexaméthasone)</p>	<p>EC</p>	<p>D'après les analyses de pharmacocinétique de population effectuées à partir des données des études de phase II, l'administration de dexaméthasone en concomitance avec le témozolomide ne modifie pas la clairance de ce dernier.</p>	<p>Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du témozolomide.</p>
<p>Substrats du CYP2D6 (tels que la prochlorpérazine)</p>	<p>EC</p>	<p>D'après les analyses de pharmacocinétique de population</p>	<p>Il n'est pas nécessaire d'ajuster la posologie du témozolomide.</p>

		effectuées à partir des données des études de phase II, l'administration de prochlorpérazine en concomitance avec le témozolomide ne modifie pas la clairance de ce dernier.	
Acide valproïque	EC	L'administration concomitante d'acide valproïque a été associée à une diminution légère mais statistiquement significative de la clairance du témozolomide.	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses .
Agents alcoylants (tels que la bendamustine, le carboplatine, le cisplatine)	T	L'utilisation d'autres agents alcoylants en association avec le témozolomide risque d'accroître la myélosuppression.	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses .

Légende : ÉC = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Interaction théorique

9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre le témozolomide et les aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre le témozolomide et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre le témozolomide et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 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 méthylé.

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 ¹⁴C, l'élimination moyenne du ¹⁴C 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 pharmacocinétique de population a révélé que la clairance plasmatique du témozolomide 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.

10.2 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 xéno greffe 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 xéno greffe 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 xéno greffe 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 topotécane, 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.

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 H₂, 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. La fréquence 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.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 12 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du témozolomide chez les adultes

	C_{max}	t_{max} (h)	t_½ (h)	ASC_{0-∞}	CL	Vd
Dose unique moyenne	7,5 mcg/mL	1	1,8	23,4 mcg•h/mL	5,5 L/h/m ²	0,4 L/kg

p.o.						
------	--	--	--	--	--	--

Absorption

Le t_{max} médian est de 1 heure.

Effet des aliments

L'administration de capsules de témozolomide après un petit déjeuner modifié riche en lipides (587 calories constituées d'un œuf frit, de deux tranches de bacon, de deux rôties, de deux morceaux de beurre et de 250 mL de lait entier) a entraîné une diminution de respectivement 32 % et 9 % de la C_{max} et de l'ASC moyennes du témozolomide et a fait doubler le t_{max} médian (lequel est passé de 1 h à 2,25 h).

Distribution

Le pourcentage moyen de radioactivité due au médicament lié correspond à 15 % de la radioactivité totale.

Élimination

La clairance du témozolomide est d'environ 5,5 L/h/m² et la demi-vie d'élimination moyenne est de 1,8 heure.

Métabolisme

Au pH physiologique, le témozolomide s'hydrolyse spontanément en MTIC et en MAT, formes actives du médicament. Le MTIC est ensuite hydrolysé à son tour en 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC), intermédiaire connu de la biosynthèse des purines et des acides nucléiques, puis en méthylhydrazine, espèces alcoylantes présumées. Les enzymes du cytochrome P450 ne jouent qu'un rôle mineur dans le métabolisme du témozolomide et du MTIC. L'exposition au MTIC et à l'AIC équivaut à respectivement 2,4 % et 23 % de l'ASC du témozolomide.

Excrétion

Environ 38 % de la dose totale de témozolomide radioactif dose est récupérée dans l'urine au bout de 7 jours : 38 % dans l'urine et 0,8% dans les fèces. La majeure partie de la radioactivité récupérée dans l'urine provient du témozolomide inchangé (6 %), de l'AIC (12 %), du MAT (2,3 %) ainsi que d'un ou de plusieurs métabolites polaires non identifiés (17 %).

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' $ASC_{(l)}$, 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.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les capsules TEVA-TEMOZOLOMIDE ne doivent pas être ouvertes ni mâchées; 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 ET DE LA VUE DES ENFANTS.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

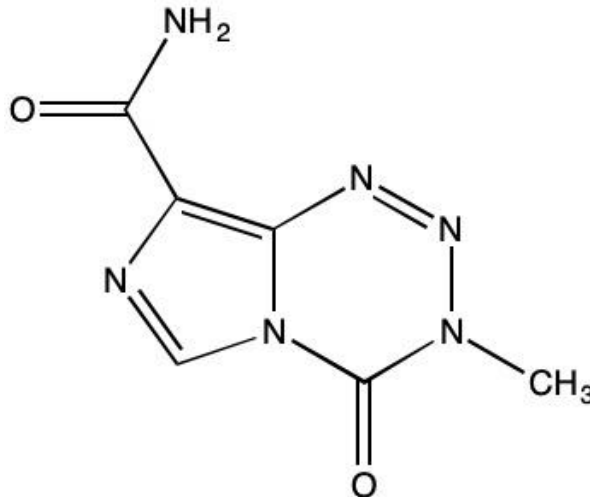
Dénomination commune : Témzolomide

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

Formule moléculaire : $C_6H_6N_6O_2$

Masse moléculaire : 194,15 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

Forme physique : Le témzolomide est une poudre de couleur blanchâtre tirant sur le rose pâle ou le tan pâle.

Solubilité : Le témzolomide est peu soluble dans le diméthylsulfoxyde et légèrement soluble dans l'eau, l'acide chlorhydrique à 0,01 M, les solutions tampons dont le pH est de 2,1, de 3,9 et de 5,6, ainsi que dans le dichlorométhane, l'acétone, le Tween 80, l'acétonitrile, le méthanol et le polyéthylène glycol. Le témzolomide est insoluble dans le toluène et très légèrement soluble dans l'acétate d'éthyle et l'éthanol.

pKa/pH :

Le témozolomide ne contient aucun groupe fonctionnel pouvant gagner ou perdre des protons entre un pH de 1 et de 13; c'est pourquoi il n'a pas de constante de dissociation (pKa) entre ces deux valeurs. Le pH d'une dispersion aqueuse de témozolomide à 10 mg/mL est d'environ 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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Tableau 13 – Résumé des données démographiques provenant des essais cliniques menés chez des patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (années) (min.-max.)	Sexe
P00458	Étude ouverte à répartition aléatoire	Traitement initial : 75 mg/m ² p.o. Traitement d'entretien : 150 mg/m ² p.o. au cours du cycle 1, puis 200 mg/m ² au cours des cycles 2 à 6.	573	56 (18 – 70)	Hommes : 63 %

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.

Tableau 14 – Résultats de l'étude menée chez des patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Critère de jugement primaire	Valeur et signification statistique associées pour des doses particulières du médicament	Valeur et signification statistique associées pour le placebo ou le témoin actif
------------------------------	--	--

Survie globale (SG)	14,6 mois RRI : 1,59 (IC : 1,33 – 1,91)	12,1 mois
---------------------	--	-----------

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-Haenszel) 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 (figure 1).

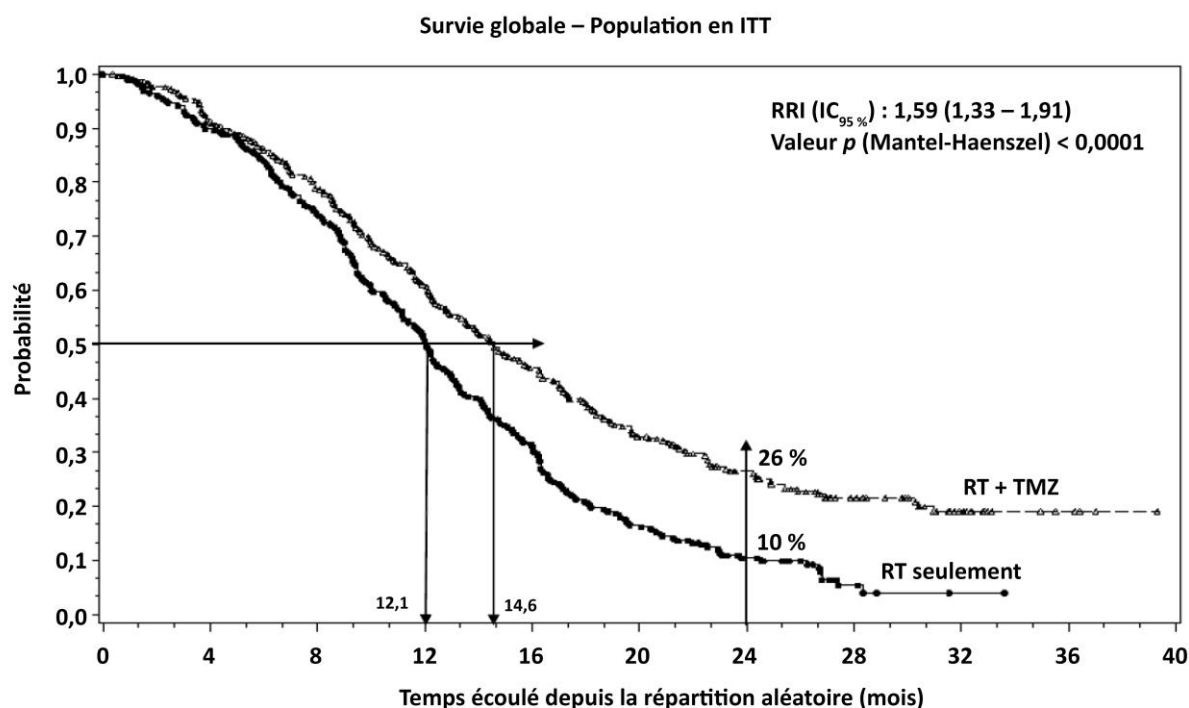


Figure 1. Courbe de Kaplan-Meier de la survie globale de la population en intention de traitement (ITT).

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

Tableau 15 – Résumé des données démographiques provenant des essais cliniques menés chez des patients atteints d'un gliome ayant récidivé ou progressé à la suite d'un traitement standard

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration	Nombre de sujets (n)	Âge médian (années)	Sexe
---------------	-----------------	----------------------------------	----------------------	---------------------	------

		et durée		(min.-max.)	
C/I94-091	Étude ouverte à répartition aléatoire	<p>Patients sans antécédents de chimiothérapie : 200 mg/m² p.o. du jour 1 au jour 5 de chaque cycle de 28 jours.</p> <p>Patients ayant des antécédents de chimiothérapie : 150 mg/m² p.o. du jour 1 au jour 5 de chaque cycle de 28 jours.</p>	225	52 (21 – 76)	Hommes : 66,2 %
I94-122	Étude ouverte non contrôlée	<p>Patients sans antécédents de chimiothérapie : 200 mg/m² p.o. du jour 1 au jour 5 de chaque cycle de 28 jours.</p> <p>Patients ayant des antécédents de chimiothérapie : 150 mg/m² p.o. du jour 1 au jour 5 de chaque cycle de 28 jours.</p>	138	54 (24 – 77)	Hommes : 62 %
C/I94-123	Étude ouverte non contrôlée	<p>Patients sans antécédents de chimiothérapie : 200 mg/m² p.o. du jour 1 au jour 5 de chaque cycle de 28 jours.</p> <p>Patients ayant des antécédents de chimiothérapie : 150 mg/m² p.o. du jour 1 au jour 5 de chaque cycle de 28 jours.</p>	162	42 (19 – 76)	Hommes : 57,4 %

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.

Tableau 16 – Résultats des trois études susmentionnées menées chez des patients atteints d'un gliome malin ayant récidivé ou progressé après un traitement standard

Critères de jugement primaires	Valeur et signification statistique associées pour des doses particulières du médicament	Valeur et signification statistique associées pour le placebo ou le témoin actif
SSP à 6 mois	21 % (IC : 13 % – 29 %)	8 % (IC : 3 % – 14 %)
SSP à 6 mois	19 % (IC : 12 % – 26 %)	s.o.
SSP à 6 mois	46 % (IC : 38 % – 54 %)	s.o.

Le témozolomide s'est révélé efficace pour prolonger la survie sans progression de la maladie et a permis 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 pour permettre de faire des comparaisons valides entre les deux médicaments et elle n'en avait d'ailleurs pas le pouvoir statistique.

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	Médica- ment à	SSPM à 6 mois	SSPM médiane	SG médiane	Taux de survie à

			l'étude	(IC à 95 %)	(en mois)	(en mois)	6 mois
C/I94-091	GBM	112	TMZ	21 % (13 % – 29 %)	2,99	7,34	60 %
C/I94-091	GBM	113	PROC	8 % (3 % – 15 %)	1,97	5,82	44 %
SSPM : survie sans progression de la maladie			TMZ : témozolomide				
IC : intervalle de confiance			PROC : procarbazine				
SG : survie globale							

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 \geq 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 de la vaste étude non comparative I94-122 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 \geq 80. Lors du diagnostic initial, 89 % des patients ont subi une résection chirurgicale, et tous ont été soumis par la suite à la radiothérapie. Quarante-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 (C/I94-123), le témozolomide a montré 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 \geq 80. Lors du diagnostic initial, 68 % des patients ont subi une résection chirurgicale, et tous ont été soumis par la suite à la radiothérapie. Quarante-huit 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.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Le tableau ci-après présente une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de deux préparations de témozolomide en capsules de 250 mg — TEVA-TEMOZOLOMIDE (Teva Canada Limitée) et TEMODAL® (Schering-Plough Europe) — mesurés dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative croisée multicentrique dans laquelle des patients à jeun de sexe masculin et/ou de sexe féminin atteints d'un glioblastome multiforme récemment diagnostiqué ou d'un gliome malin récurrent ou évolutif ont reçu, après répartition aléatoire, une dose unique de 1 x 250 mg de chacun des deux traitements, administrés à l'insu au cours de deux périodes. Les données de biodisponibilité comparative du tableau ci-dessous proviennent des 31 patients qui ont été inclus dans l'analyse statistique.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Témozolomide (1 x 250 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit testé ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	IC ₉₀ %
ASC ^T (ng•h/mL)	28973,02 29579,44 (20,8)	28106,54 28910,43 (23,0)	103,7	99,8 – 107,7
ASC _i (ng•h/mL)	30551,15 31148,51 (19,9)	29060,41 29881,15 (22,8)	105,7	101,5 – 110,0
C _{max} (ng/mL)	8802,04 9469,98 (40,9)	9329,05 10227,85 (42,6)	96,1	85,7 – 107,7
t _{max} ³ (h)	2,00 (0,33 – 6,00)	1,13 (0,25 – 6,00)		
t _½ ⁴ (h)	1,94 (24,0)	1,79 (10,7)		

¹ Capsules de témozolomide de 250 mg – Fabriquées par Intas Pharma Ltd., Inde pour Teva Canada Limitée.

² Capsules TEMODAL® (témozolomide) de 250 mg (Schering-Plough Europe, Belgique).

³ Exprimé sous forme de médiane (min.-max.) uniquement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

Teva-Témozolomide en capsules de 5 mg a satisfait aux critères relatifs à la dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutique avec Temodal® en capsules de 5 mg (Merck Canada Inc.).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

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 $\geq 1\ 000\ \text{mg/m}^2$, en général). On a également observé chez la souris des tremblements (doses $\geq 1\ 000\ \text{mg/m}^2$ administrées par voie orale et doses $\geq 2\ 000\ \text{mg/m}^2$ administrées par voie intrapéritonéale), une prostration (doses $\geq 2\ 000\ \text{mg/m}^2$) et de l'ataxie (doses $\geq 4\ 000\ \text{mg/m}^2$ 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 $\geq 3\ 000\ \text{mg/m}^2$ (par voie orale) ou des doses $\geq 2\ 000\ \text{mg/m}^2$ (par voie intrapéritonéale), ainsi que sur celui de souris femelles ayant reçu des doses $\geq 1\ 000\ \text{mg/m}^2$ de témozolomide.

Chez les rats, on a observé des selles anormales ou rares (doses $\geq 1\ 500\ \text{mg/m}^2$ administrées par voie orale) et de la dyspnée (doses $\geq 2\ 500\ \text{mg/m}^2$ administrées par voie orale). Lorsque les doses administrées par voie orale ont atteint et dépassé $5\ 000\ \text{mg/m}^2$, 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
ÉTUDES PORTANT SUR UN CYCLE UNIQUE Rats : Chiens :	200 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • mort de 1 mâle • diminution de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens • diminution du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • diminution du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • augmentation des taux de bilirubine totale, de la γ-glutamyl-transférase et de l'azote uréique du sang • diminution des taux de protéines totales et d'albumine • diminution 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 : 	200mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • mort ou euthanasie de tous les chiens • vomissements • hypoactivité • déshydratation • anorexie • selles anormales • diminution de la consommation de nourriture • diminution du poids corporel ou de gain pondéral • diminution 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 pale 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,

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<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 		<ul style="list-style-type: none"> • 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 • maigreur • selles rares • diminution de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens • pâleur du fond des yeux (10 rats) • diminution du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • diminution du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • augmentation du volume urinaire, diminution de l'osmolalité urinaire 	500 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • mort ou euthanasie de tous les chiens • vomissements • hypoactivité • déshydratation • anorexie • selles anormales • diminution de la consommation de nourriture • diminution du poids corporel ou de gain pondéral • diminution du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • résultats de l'autopsie : <ul style="list-style-type: none"> • ganglions lymphatiques

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<ul style="list-style-type: none"> • diminution du poids des organes suivants : <ul style="list-style-type: none"> • thymus • prostate • rate ou testicules • hypophyse • glandes salivaires • cœur • ovaires, épидидyme • 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 		<p>hypertrophiés et foncés</p> <ul style="list-style-type: none"> • zones foncées sur l'intestin, la vessie, l'œsophage, le cœur, le thymus et les tissus sous-cutanés • rate pale 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

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
	800 mg/m ² (mâles) ou 600 mg/m ² (femelles)	<ul style="list-style-type: none"> • le 21^e jour, tous les rats étaient morts ou avaient été sacrifiés • hypoactivité • posture voûtée • maigreur • selles rares • diminution de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens • diminution du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • diminution du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • augmentation du volume urinaire, diminution de l'osmolalité urinaire • diminution 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 	1000 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • mort ou euthanasie de tous les chiens • vomissements • hypoactivité • déshydratation • anorexie • selles anormales • diminution de la consommation de nourriture du poids corporel et du gain pondéral moyens • diminution 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 pale 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

	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 • 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"> • 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"> • diminution 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) • 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 	25 mg/m ²	
	50 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • diminution du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • diminution du poids de l'organe suivant : <ul style="list-style-type: none"> • thymus 	50 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<ul style="list-style-type: none"> • constatations histopathologiques : • déplétion lymphoïde du thymus <ul style="list-style-type: none"> • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne • présence de cellules syncytiales dans les testicules 		
	100 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • diminution du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • diminution du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • diminution 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 • présence de cellules syncytiales dans les testicules
	150 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • diminution du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • diminution du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • diminution 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 : • 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"> • diminution de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens • diminution du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • diminution du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles • augmentation des taux de bilirubine totale, de la γ-glutamyl-transférase et de l'azote uréique du sang • diminution des taux de protéines totales et d'albumine • diminution du poids des organes suivants : 		

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<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 		
<p>ÉTUDES PORTANT SUR TROIS CYCLES</p> <p>Rats :</p> <p>Chiens :</p>	25 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • diminution de la consommation de nourriture (pendant la 1^{er} semaine du cycle) • résultats de l'autopsie : <ul style="list-style-type: none"> • diminution du poids moyen du thymus (en milieu d'étude) • modifications 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 • diminution du taux de lactate-déshydrogénase chez les mâles
	50 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • diminution de la consommation de nourriture (pendant la 1^{er} semaine du cycle) • résultats de l'autopsie : 	50 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements chez plusieurs chiens • hypoactivité chez quelques chiens • diminution du taux de lactate-déshydrogénase chez les mâles et

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<ul style="list-style-type: none"> • diminution du poids moyen du thymus (en milieu d'étude) • atrophie du thymus • alopecie • modifications histopathologiques: • déplétion lymphoïde du thymus 		<p>les femelles</p> <p>DOSE SANS EFFET OBSERVABLE (à quelques 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) • diminution de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens • diminution du nombre d'érythrocytes, de réticulocytes et de plaquettes • diminution du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite • diminution du nombre total et corrigé de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles et de lymphocytes • résultats de l'autopsie : <ul style="list-style-type: none"> • diminution du poids moyen du thymus (en milieu d'étude) • diminution du poids des testicules et des épидидymes (en fin d'étude) • masses (chez 2 femelles sur 10) (en milieu d'étude) 	125 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements chez tous les chiens • gencives pâles chez certains chiens • hypoactivité chez quelques chiens • diminution du nombre moyen de plaquettes, de leucocytes, de neutrophiles ou de lymphocytes (pendant et après la période d'administration du médicament) • diminution du taux de lactate-déshydrogénase chez les mâles et les femelles • constatations après la mort : <ul style="list-style-type: none"> • thymus de faible poids chez les femelles • constatations histopathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • déplétion lymphoïde du thymus et de la rate • augmentation du nombre de cellules syncytiales dans les testicules

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<ul style="list-style-type: none"> • masses chez 2 mâles sur 20 et chez 17 femelles sur 20 (en fin d'étude) • atrophie du thymus • alopecie • modifications 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 		<ul style="list-style-type: none"> • présence accrue de spermatozoïdes immatures ou anormaux dans les canaux épидidymaires
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) • diminution du poids corporel moyen des femelles (euthanasie en fin d'étude) • diminution de la consommation de nourriture et du gain pondéral hebdomadaires 	50 mg/m ²	<ul style="list-style-type: none"> • vomissements <p>DOSE SANS EFFET OBSERVABLE (à quelques exceptions près)</p>

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<ul style="list-style-type: none"> • diminution du poids moyen du thymus (femelles) • diminution 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) 		
	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) • diminution du poids corporel, de la consommation hebdomadaire de nourriture et du gain pondéral moyens absolus • diminution du nombre d'érythrocytes, du taux d'hémoglobine et d'hématocrite • diminution du nombre de leucocytes et de lymphocytes • diminution des taux de protéines totales, d'albumine et de globulines (5^e et 6^e cycles) 	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 d'érythrocytes chez les femelles • constatations après la mort : <ul style="list-style-type: none"> • altérations histomorphologiques de la rate, des reins, des testicules et des épидидymes

	RATS		CHIENS	
	DOSES	EFFETS TOXIQUES	DOSES	EFFETS TOXIQUES
		<ul style="list-style-type: none"> • diminution du poids moyen du thymus • augmentation 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) • augmentation du poids du foie et de la rate des femelles (euthanasie enfin d'étude) • augmentation du poids des testicules • modifications histopathologiques touchant le système hématopoïétique, les testicules et les épидидymes, les glandes mammaires, le cortex surrénalien et la peau • augmentation de la fréquence 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 mésoenchymateux 		<ul style="list-style-type: none"> • augmentation de l'hématopoïèse extramédullaire • rate pigmentée • présence de cellules syncytiales dans les testicules • augmentation 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 cancérigène 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.

Carcinogénicité

Aucune étude sur le pouvoir cancérigène 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 cancérigène 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 kérato-acanthome 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 cancérigène est prévisible.

Mutagénicité

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 fœtal 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 fœtus 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.

17 MONOGRAPHIES AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de TEMODAL® (capsules de témozolomide à 5 mg, à 20 mg, à 100 mg, à 140 mg et à 250 mg), n° de contrôle de la présentation : 256104, Merck Canada Inc., (16 août 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTeva-Temozolomide

Capsules de témozolomide

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-TEMOZOLOMIDE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-TEMOZOLOMIDE**.

Mises en garde et précautions importantes

- **TEVA-TEMOZOLOMIDE** doit être prescrit par un médecin spécialisé dans l'utilisation des agents anticancéreux.
- **TEVA-TEMOZOLOMIDE** peut causer des effets secondaires graves, notamment :
 - **une myélosuppression** : il s'agit d'une diminution importante de la production de cellules sanguines, y compris les globules blancs (**neutropénie**), les globules rouges (**anémie**) et les plaquettes (**thrombopénie**); une **anémie aplasique** peut également survenir. Elle se produit lorsque le corps cesse de produire une quantité suffisante de nouvelles cellules sanguines, ce qui peut mettre la vie en danger;
 - **des problèmes au foie** pouvant mettre la vie en danger.

À quoi TEVA-TEMOZOLOMIDE sert-il?

- **TEVA-TEMOZOLOMIDE** est utilisé pour traiter les adultes atteints :
 - d'un glioblastome multiforme :
 - nouvellement diagnostiqué; ces patients seront aussi traités par une radiothérapie;
 - récidivant ou évolutif après avoir reçu un traitement standard;
 - d'un astrocytome anaplasique récidivant ou évolutif après avoir reçu un traitement standard.

Comment TEVA-TEMOZOLOMIDE agit-il?

Teva-Temozolomide est un agent antitumoral. Il agit sur les cellules cancéreuses. Les cellules saines peuvent aussi être touchées, ce qui peut entraîner des effets secondaires.

Quels sont les ingrédients de Teva-Temozolomide?

Ingrédient médicamenteux : Temozolomide.

Ingrédients non médicamenteux : Acide stéarique, acide tartrique, glycolate d'amidon sodique, lactose anhydre et silice colloïdale; l'enveloppe des capsules contient : dioxyde de titane, gélatine et encre d'impression noire contenant : alcool butylique, alcool déshydraté, alcool isopropylique, gomme-laque, hydroxyde de potassium, oxyde de fer noir, propylène glycol et solution d'ammoniaque concentrée. L'enveloppe des capsules de 5 mg contient aussi de l'AD&C bleu n° 2 et des pigments d'oxyde de fer jaune. L'enveloppe des capsules de 20 mg contient aussi des pigments d'oxyde de fer jaune. L'enveloppe des capsules de 100 mg contient aussi des pigments d'oxyde de fer rouge. L'enveloppe des capsules de 140 mg contient aussi de l'AD&C bleu n° 2.

TEVA-TEMOZOLOMIDE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Capsule contenant 5 mg (corps blanc et coiffe verte), 20 mg (corps blanc et coiffe jaune), 100 mg (corps blanc et coiffe rose), 140 mg (corps blanc et coiffe bleue transparente) ou 250 mg (corps blanc et coiffe blanche) de témozolomide.

Vous ne devez pas prendre TEVA-TEMOZOLOMIDE si :

- vous êtes allergique au témozolomide ou à l'un des ingrédients qu'il contient;
- 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).

Avant de prendre TEVA-TEMOZOLOMIDE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous souffrez de problèmes au foie;
- vous souffrez de problèmes aux reins;
- vous avez des antécédents d'hépatite B ou si vous en êtes atteint, car les patients qui ont déjà été atteints d'hépatite B pourraient présenter une réactivation de ce virus après le traitement par TEVA-TEMOZOLOMIDE;
- vous présentez d'autres maladies ou problèmes de santé;
- vous avez une infection, y compris l'encéphalite herpétique (une inflammation du cerveau);
- vous êtes âgé de plus de 70 ans;
- vous prenez des corticostéroïdes.

Autres mises en garde pertinentes :

La prise de TEVA-TEMOZOLOMIDE provoque fréquemment des **nausées et des vomissements**. Pour cette raison, votre professionnel de la santé pourrait aussi vous recommander de prendre des médicaments pour prévenir et traiter ces effets secondaires. Il vous indiquera le meilleur moment pour prendre TEVA-TEMOZOLOMIDE jusqu'à ce que les vomissements soient maîtrisés.

Femmes – grossesse et allaitement :

- Si vous êtes enceinte, si vous pouvez le devenir ou si vous pensez l'être, il existe certains risques particuliers dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas utiliser TEVA-TEMOZOLOMIDE si vous êtes enceinte, car il peut être très nocif pour l'enfant à naître.
- Vous devez éviter de devenir enceinte pendant que vous prenez TEVA-TEMOZOLOMIDE et au cours des 6 mois qui suivent votre dernière dose.
- Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace tout au long du traitement et au cours des 6 mois qui suivent votre dernière dose.
- Si vous devenez enceinte ou si vous croyez l'être pendant votre traitement par TEVA-TEMOZOLOMIDE, vous devez en informer immédiatement votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par TEVA-TEMOZOLOMIDE, car on ne sait pas si le médicament est excrété dans le lait maternel.

Hommes – grossesse et fertilité :

- Vous devez éviter de concevoir un enfant pendant votre traitement par TEVA-TEMOZOLOMIDE et pendant au moins 6 mois après votre dernière dose. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace tout au long du traitement.
- Le fait de prendre TEVA-TEMOZOLOMIDE pourrait affecter votre capacité à concevoir un enfant (votre fertilité), et ce, de manière permanente. Si vous désirez avoir un enfant dans le futur, vous pourriez avoir recours à une méthode de conservation du sperme. Pour toute question à ce sujet, discutez avec votre professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : Ne conduisez pas de voiture ou n'utilisez pas de machines tant que vous ne saurez pas comment vous réagissez au traitement par TEVA-TEMOZOLOMIDE.

Pneumonie à *Pneumocystis carinii* : Ce type de pneumonie grave a été observé lorsque TEVA-TEMOZOLOMIDE était administré en association avec une radiothérapie. Si vous devez recevoir le schéma thérapeutique de 42 jours, votre professionnel de la santé vous prescrira aussi des médicaments pour prévenir l'infection par *Pneumocystis carinii*.

Analyses sanguines : Votre professionnel de la santé vous fera subir des analyses sanguines avant et pendant votre traitement. Les résultats de ces analyses lui indiqueront quels sont les effets de TEVA-TEMOZOLOMIDE sur votre sang et votre foie.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-TEMOZOLOMIDE :

- l'acide valproïque, un médicament utilisé dans le traitement des crises épileptiques;
- d'autres agents chimiothérapeutiques utilisés dans le traitement contre le cancer comme la bendamustine, le carboplatine et le cisplatine.

Utilisation de TEVA-TEMOZOLOMIDE :

- Prenez TEVA-TEMOZOLOMIDE :
 - tel que vous l'a prescrit votre professionnel de la santé; en cas de doute quant à la prise du médicament, consultez votre médecin, votre infirmière ou votre pharmacien;
 - 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 d'autres médicaments pour prévenir les nausées et les vomissements.

Dose habituelle : La dose de TEVA-TEMOZOLOMIDE varie pour chaque adulte. Votre médecin déterminera la dose de TEVA-TEMOZOLOMIDE appropriée pour vous en fonction de votre taille et de votre poids (m²), de la maladie qui dont vous êtes atteint et selon que vous avez déjà reçu ou non un traitement pour cette maladie.

Votre médecin vous indiquera la dose de TEVA-TEMOZOLOMIDE que vous devez prendre. Il vous indiquera aussi à quel moment le prendre et la durée du traitement.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-TEMOZOLOMIDE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

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 possibles de TEVA-TEMOZOLOMIDE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-TEMOZOLOMIDE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n’y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- Perte de cheveux
- Fatigue
- Essoufflement
- Frissons
- Nausées (maux de cœur)
- Inflammation et douleur dans la bouche
- Constipation
- Altération du goût
- Maux de tête
- Fièvre
- Toux
- Faiblesse musculaire
- Somnolence
- Difficulté à dormir
- Difficulté à entendre
- Étourdissements
- Tremblements
- Sensation de picotements
- Anxiété
- Dépression
- Changements dans les émotions
- Douleur, douleur dans les articulations, douleur abdominale
- Démangeaisons
- Peau sèche
- Rougeur de la peau
- Difficulté à parler
- Dommages causés par les radiations à la peau ou aux tissus sous la peau

TEVA-TEMOZOLOMIDE peut entraîner des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé procèdera à des analyses sanguines régulièrement pour détecter tout changement. Il vous prescrira un traitement approprié, le cas échéant. Selon le cas, il faudra peut-être réduire la dose de TEVA-TEMOZOLOMIDE ou cesser le traitement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre		
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé	Cessez de prendre le médicament et

	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	obtenez des soins médicaux d'urgence
TRÈS FRÉQUENT			
Vision brouillée		√	
Perte d'appétit		√	
<p>Myélosuppression (faible nombre de cellules sanguines) :</p> <p>Anémie (faible nombre de globules rouges) : Essoufflement, sensation de grande fatigue, perte d'énergie, faiblesse, rythme cardiaque irrégulier, teint pâle.</p> <p>Neutropénie (faible nombre de globules blancs) : Fièvre, fatigue, douleurs, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe.</p> <p>Thrombopénie (faible nombre de plaquettes) : Ecchymoses (bleus) et saignements qui durent plus longtemps qu'à l'habitude lorsque vous vous blessez, fatigue et faiblesse.</p>		√	
Éruption Cutanée		√	
Vomissements		√	
FRÉQUENT			
<p>Réaction allergique : Difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge</p>		√	
<p>Saignements : Crises épileptiques, perte de conscience, mal de tête intense, picotements, faiblesse, engourdissement ou paralysie du visage, d'un bras ou d'une jambe, vomissements contenant du sang, selles noires et goudronneuses, saignements au niveau du rectum, douleur abdominale, présence de sang dans les urines</p>		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Confusion		√	
Convulsions		√	
Diarrhée		√	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang) : Augmentation de la soif, besoin d'uriner plus fréquent, peau sèche, maux de tête, vision brouillée et fatigue		√	
Infection : Fièvre, frissons, toux		√	
Perte de poids		√	
Troubles de la mémoire		√	
Pneumonie à <i>Pneumocystis carinii</i> (infection grave des poumons causée par un champignon) : toux persistante, difficulté à respirer et fièvre		√	
PEU FRÉQUENT			
Réactions allergiques graves : Urticaire, démangeaisons, rougeur ou pâleur de la peau, pression artérielle basse, enflure de la langue ou de la gorge, respiration sifflante, difficulté à respirer, battements de cœur faibles et rapides, nausées, vomissements, diarrhée, étourdissements, perte de conscience			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Anémie aplasique (production insuffisante de nouvelles cellules sanguines) : Fatigue, pâleur de la peau, essoufflement, battements de cœur rapides, fièvre, saignements		√	
Infection à cytomégalo virus (infection virale nouvelle ou qui réapparaît) : Fatigue, fièvre, mal de gorge, douleurs musculaires, enflure des ganglions		√	
Syndrome d'hypersensibilité			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes généraux (DRESS; réaction cutanée grave pouvant toucher un ou plusieurs organes) : Fièvre, éruption cutanée grave, peau qui pèle, enflure du visage et des ganglions lymphatiques, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe, peau ou yeux jaunes, essoufflement, toux sèche, douleur ou inconfort au niveau de la poitrine, sensation de soif, besoin d'uriner moins fréquent, diminution de la production d'urine		√	
Érythème multiforme (réaction cutanée grave) : Éruptions cutanées accompagnées d'une enflure de la peau, y compris celle de la paume des mains et de la plante des pieds		√	
Encéphalite herpétique (inflammation du cerveau) : Fièvre, maux de tête, changement de personnalité, crises épileptiques et/ou vomissements pouvant mettre la vie en danger			√
Pneumonite interstitielle (cicatrisation des poumons) : Essoufflement, toux		√	
Problèmes au foie, y compris jaunisse, hépatite et insuffisance hépatique : Perte d'appétit, douleur abdominale, jaunissement de la peau, de la langue ou du blanc des yeux (jaunisse) pouvant mettre la vie en danger		√	
Syndrome myélodysplasique ou autres cancers, y compris la leucémie myéloïde : Fatigue, pâleur de la peau, ecchymoses (bleus) faciles ou		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
inhabituelles, saignements, essoufflement, perte de poids, fièvre, perte d'appétit, petites taches rouges sur la peau			
Réactions cutanées graves, y compris la nécrolyse épidermique toxique et le syndrome de Stevens-Johnson : Rougeur douloureuse de la peau et/ou ampoules sur le corps ou dans la bouche			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

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

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

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

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

Pour de plus amples renseignements au sujet de Teva-Temozolomide :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 21 décembre 2023