MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

TEMODAL®

capsules de témozolomide

capsules à 5 mg, à 20 mg, à 100 mg, à 140 mg et à 250 mg, par voie orale

Antinéoplasique

Merck Canada Inc.
16750 route Transcanadienne
Kirkland (QC) Canada H9H 4M7
www.merck.ca

Date de l'autorisation initiale :
1999-10-25

Date de révision :
2022-08-16

Numéro de contrôle de la présentation : 256104
Dépôt interne – Date de révision : le 19 juin 2026

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes	2021-08

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES RÉCEMMENT APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE 2

TABLEAU DES MATIÈRES 2

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 Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.3 Reconstitution 7

4.4 Administration 7

4.5 Dose omise 7

5 SURDOSAGE 7

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 8

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS 9

7.1 Populations particulières 12

7.1.1 Femmes enceintes 12

7.1.2 Femmes qui allaitent 12

7.1.3 Enfants 12

7.1.4 Personnes âgées 12

8 EFFETS INDÉSIRABLES 12

8.1 Aperçu des effets indésirables 13

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques 13

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants 21

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 21
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants 21
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, biochimiques et autres données quantitatives 21
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché 23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 23
9.1 Interactions médicamenteuses graves 23
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 23
9.3 Interactions médicament-comportement 23
9.4 Interactions médicament-médicament 23
9.5 Interactions médicament-aliment 25
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 25
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 25
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE 25
10.1 Mode d'action 25
10.2 Pharmacodynamie 26
10.3 Pharmacocinétique 28
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT 30
12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION 30
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES 31
13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES 31
14 ÉTUDES CLINIQUES 32
14.1 Études cliniques par indication 32
Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué 32
Gliomes malins récidivants ou évolutifs à la suite d'un traitement standard 33
15 MICROBIOLOGIE 38
16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE 38
17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE 49
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS 50

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEMODAL® (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 récidive de la tumeur ou l'évolution de la maladie.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de plus de 3 ans à moins de 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TEMODAL® dans la population pédiatrique n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation chez la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (70 ans et plus) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience suggèrent que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

TEMODAL® 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 pancytopénie prolongée pouvant se solder par une anémie aplasique qui, dans certains cas, peut avoir une issue fatale (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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, Hépatique/biliaire/pancréatique).

La posologie de TEMODAL® 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 de laboratoire suivants : nombre absolu de neutrophiles (NAN) ≥ 1,5 x 10^9/L et nombre de plaquettes ≥ 100 x 10^9/L. Si le NAN chute à moins de 1,0 x 10^9/L ou si le nombre de plaquettes est inférieur à 50 x 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 TEMODAL® 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 de TEMODAL® ont présenté 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 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué
Phase de traitement concomitant
TEMODAL® doit être administré à la dose de 75 mg/m^2/jour pendant 42 jours en association avec la radiothérapie (60 Gy administrés en 30 fractions), suivie d'une phase de traitement d'entretien au moyen de TEMODAL® de 6 cycles. Les réductions de dose ne sont pas recommandées, toutefois, on peut interrompre l'administration en fonction de la tolérance du patient. TEMODAL® 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 ≥ 1,5 x 10^9/L; nombre de plaquettes ≥ 100 x 10^9/L; *Common Toxicity Criteria* (*CTC*) : effets toxiques non hématologiques de grade 1 ou moins (exception faite de l'alopécie, des nausées et des vomissements). Pendant le traitement, il faut réaliser une formule sanguine toutes les semaines. L'administration de TEMODAL® 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 TEMODAL® pendant la phase de traitement concomitant avec une radiothérapie

Toxicité	Interruption de l'administration de TEMODAL®[a]	Abandon du traitement au moyen de TEMODAL®
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
CTC – toxicité non hématologique (exception faite de l'alopécie, des nausées et des vomissements)	*CTC* Grade 2	*CTC* Grade 3 ou 4

a : Le traitement concomitant au moyen de TEMODAL® 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.
Common Toxicity Criteria (*CTC*) : toxicité non hématologique de grade 1 ou moins (exception faite de l'alopécie, des nausées et des vomissements).

Phase de traitement d'entretien

Quatre semaines après la fin du traitement concomitant au moyen de TEMODAL® et la radiothérapie, les patients doivent recevoir TEMODAL® pendant 6 cycles additionnels aux fins de traitement d'entretien. La dose à administrer pour le 1er cycle (entretien) est de 150 mg/m^2/jour pendant 5 jours, suivie d'une période sans traitement de 23 jours. Au début du 2e cycle, la dose est augmentée à 200 mg/m^2 si la toxicité non hématologique (*CTC*) est de grade ≤ 2 au cours du 1er cycle (exception faite de l'alopécie, des nausées et des vomissements), si le nombre absolu de neutrophiles (NAN) est ≥ 1,5 x 10^9/L et si le nombre de plaquettes est ≥ 100 x 10^9/L. Si la dose au 2e 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/m^2/jour, elle doit y rester pendant les 5 premiers jours des cycles suivants, sauf si des effets toxiques se manifestent. Pendant la phase de traitement d'entretien, les réductions de dose doivent être effectuées selon les directives indiquées aux tableaux 2 et 3.

Pendant le traitement, une formule sanguine doit être réalisée au 22e jour (soit 21 jours après la 1re dose de TEMODAL®). Pour réduire la dose de TEMODAL® ou abandonner le traitement, suivre les directives énoncées au tableau 2.

Tableau 2. Niveaux de dose de TEMODAL® pour le traitement d'entretien

Niveau de dose	Dose (mg/m^2/jour)	Remarques
-1	100	Réduction due à une toxicité antérieure
0	150	Dose administrée pendant le 1er cycle
1	200	Dose administrée du 2e au 6e cycle en l'absence de toxicité

Tableau 3. Réduction de la dose de TEMODAL® ou abandon du traitement pendant le traitement d'entretien

Toxicité	Réduction de la dose de TEMODAL® d'un niveau de dose[a]	Abandon du traitement au moyen de TEMODAL®
Nombre absolu de neutrophiles	< 1,0 x 10^9/L	Voir la note b
Nombre de plaquettes	< 50 x 10^9/L	Voir la note b
CTC – toxicité non hématologique (exception faite de l'alopécie, des nausées et des vomissements)	*CTC* de grade 3	*CTC* de grade 4[b]

a : Les différents niveaux de dose de TEMODAL® sont énumérés dans le tableau 2.
b : Le traitement au moyen de TEMODAL® doit être cessé s'il est nécessaire de réduire la dose à moins de 100 mg/m^2 ou si les mêmes effets toxiques non hématologiques de grade 3 (exception faite de l'alopécie, des nausées et des vomissements) se reproduisent après réduction de la dose.
CTC = Common Toxicity Criteria

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

Adultes : Chez les patients qui n'ont jamais été soumis à une chimiothérapie, TEMODAL® doit être administré à la dose de 200 mg/m^2 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/m^2 une fois par jour, pendant 5 jours; cette dose doit être portée à 200 mg/m^2 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 au moyen de TEMODAL® (90 %) ont reçu plus d'un cycle de traitement et 22 % ont reçu au moins 6 cycles de traitement. Ces patients ont reçu un total de 484 cycles de traitement au moyen de TEMODAL®; dans 60 % des cycles de traitement, la dose était de 200 mg/m^2/jour

et dans 36 % des cycles, elle était de 150 mg/m^2/jour. Lors de l'étude portant sur un groupe unique de patients souffrant d'un astrocytome anaplasique, 93 % des patients ont reçu plus d'un cycle de traitement, et 25 % des patients ont poursuivi l'étude pendant au moins 12 mois. Au dernier cycle de traitement, 88 % des patients recevaient la dose initiale ou une dose plus élevée. Cependant, l'expérience sur l'utilisation prolongée de TEMODAL® dans cette population est limitée.

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

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

Capsules TEMODAL®

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

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

4.5 Dose omise

Si le patient oublie de prendre une dose ou s'il vomit après avoir pris son médicament, il doit communiquer avec son médecin pour savoir quoi faire.

5 SURDOSAGE

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

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 4. Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Capsules dosées à 5 mg, à 20 mg, à 100 mg, à 140 mg et à 250 mg	Acide stéarique, acide tartrique, dioxyde de silicium colloïdal, glycolate sodique d'amidon, lactose anhydre. Enveloppe des capsules : bleu FD&C n^{o} 2 (cupule des capsules de 5 mg et de 140 mg), dioxyde de titane, encre d'imprimerie (glaçage pharmaceutique, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, propylène glycol, oxyde de fer noir), gélatine, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (cupule des capsules de 5 mg et de 20 mg), oxyde de fer rouge (cupule des capsules de 100 mg).

5 mg :
Capsule de calibre 3, dont la cupule principale est d'un blanc opaque et la cupule de fermeture est d'un vert opaque. La cupule de fermeture porte l'inscription « TEMODAL » à l'encre noire et la cupule principale porte deux traits, l'inscription « 5 mg » et un logo « SP » à l'encre noire.
Disponibilité :
-Sachets contenant 1 capsule (5 sachets par boîte).

20 mg :
Capsule de calibre 2, dont la cupule principale est d'un blanc opaque et la cupule de fermeture est jaune. La cupule de fermeture porte l'inscription « TEMODAL » à l'encre noire et la cupule principale porte deux traits, l'inscription « 20 mg » et un logo « SP » à l'encre noire.
Disponibilité :
-Sachets contenant 1 capsule (5 sachets par boîte).

100 mg :
Capsule de calibre 1, dont la cupule principale est d'un blanc opaque et la cupule de fermeture est d'un rose opaque. La cupule de fermeture porte l'inscription « TEMODAL » à l'encre noire et la cupule principale porte deux traits, l'inscription « 100 mg » et un logo « SP » à l'encre noire.
Disponibilité :
-Sachets contenant 1 capsule (5 sachets par boîte).

140 mg :
Capsule de calibre 0, dont la cupule principale est d'un blanc opaque et la cupule de fermeture est bleue. La cupule de fermeture porte l'inscription « TEMODAL » à l'encre noire et la cupule principale porte deux traits, l'inscription « 140 mg » et un logo « SP » à l'encre noire.
Disponibilité :
-Sachets contenant 1 capsule (5 sachets par boîte).

250 mg :
Capsule de calibre 0, dont les deux cupules sont d'un blanc opaque. La cupule de fermeture porte l'inscription « TEMODAL » à l'encre noire et la cupule principale porte deux traits, l'inscription « 250 mg » et un logo « SP » à l'encre noire.
Disponibilité :
-Sachets contenant 1 capsule (5 sachets par boîte).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

Gastro-intestinal
Traitement antiémétique :
Les nausées et vomissements sont très souvent associés au traitement au moyen de TEMODAL®. Voici le protocole à suivre pour prendre en charge ces symptômes :
Patients ayant un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué :
- il est recommandé d'instituer une prophylaxie antiémétique avant l'administration de la dose initiale du traitement concomitant au moyen de TEMODAL®;
- 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 sévères (de grade 3 ou 4) lors de cycles de traitement antérieurs pourraient avoir besoin d'un traitement antiémétique.

Hématologique
Myélosuppression :
TEMODAL® est un médicament antitumoral alcoylant. Une myélosuppression sévère peut survenir et constitue un effet indésirable limitant la dose. Le traitement au moyen de TEMODAL® est associé à une neutropénie de grades 3 et 4 et à une thrombocytopénie de grades 3 et 4. Des analyses sanguines appropriées doivent être réalisées avant et pendant le traitement. La posologie pourrait devoir être ajustée ou le traitement interrompu selon les résultats des analyses (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire, 8 EFFETS INDÉSIRABLES et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration).

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

Hépatique/biliaire/pancréatique
Des cas d'hépatotoxicité, incluant une élévation des enzymes hépatiques, une hyperbilirubinémie, une cholestase et une hépatite survenus lors du traitement au moyen de TEMODAL®, ont été rapportés après la commercialisation du produit (voir 8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché). 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 sévère de la fonction hépatique, le médecin traitant doit exercer sa discrétion en pesant les risques et les bénéfices du traitement au moyen de TEMODAL® 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 avec TEMODAL® 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.

Interactions médicamenteuses
L'utilisation conjointe du médicament avec de l'acide valproïque a été associée à une diminution légère, mais statistiquement significative de la clairance de TEMODAL®.

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

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 TEMODAL® doivent être évaluées.

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

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes
Femmes : Il faut conseiller aux femmes qui peuvent devenir enceintes d'utiliser une méthode contraceptive efficace durant le traitement avec TEMODAL® et au cours des 6 mois suivant son arrêt.

Hommes : Comme TEMODAL® 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 TEMODAL® de ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement ni pendant au moins 6 mois après la fin de celui-ci et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant d'entreprendre le traitement, en raison d'une éventuelle stérilité irréversible suite au traitement avec TEMODAL®.

Respiratoire
Les patients qui ont reçu TEMODAL® comme traitement en association avec la radiothérapie au cours d'une étude clinique pilote ayant porté sur le schéma thérapeutique prolongé de 42 jours se sont montrés particulièrement vulnérables à la pneumonie imputable à *Pneumocystis carinii* (PCP). Par conséquent, un traitement prophylactique contre ce type d'infection est nécessaire pour tous les patients traités au moyen de l'association TEMODAL®-radiothérapie dans le cadre d'un schéma thérapeutique de 42 jours (49 jours au maximum). Les cas de PCP peuvent être plus fréquents quand TEMODAL® est administré suivant un schéma thérapeutique prolongé. Ceci étant, tous les patients qui reçoivent TEMODAL®, 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.

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

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

Le dépistage d'une infection par le VHB doit être effectué avant d'instaurer un traitement. Pour les patients montrant des signes d'infection actuelle ou antérieure par le VHB, il faut vérifier les résultats de leurs analyses de laboratoire et surveiller les signes cliniques relatifs à la réactivation d'une infection par le VHB au cours du traitement avec TEMODAL® 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 :
TEMODAL® est administré à raison d'une dose de 75 mg/m^2/jour pendant 42 jours en association avec la radiothérapie (60 Gy administrés en 30 fractions). Une formule sanguine complète doit être réalisée avant d'entreprendre le traitement et toutes les semaines pendant le traitement. Pendant cette phase, l'administration de TEMODAL® doit être interrompue ou abandonnée sur la base des critères de toxicité hématologiques et non hématologiques (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 :
TEMODAL® doit être administré à raison d'une dose de 150 ou 200 mg/m^2 une fois par jour, pendant 5 jours, pour chaque cycle de 28 jours. Avant l'administration du traitement, le 1er jour de chaque cycle, on doit obtenir les valeurs suivantes : nombre absolu de neutrophiles (NAN) ≥ 1,5 x 10^9/L et nombre de plaquettes ≥ 100 x 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 x 10^9/L et que le nombre de plaquettes dépasse 100 x 10^9/L. Si le NAN chute à moins de 1,0 x 10^9/L ou si le nombre de plaquettes est inférieur à 50 x 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/m^2, 150 mg/m^2 et 200 mg/m^2. La dose minimale recommandée est de 100 mg/m^2.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes
Aucune étude n'a été réalisée sur l'utilisation de ce médicament chez les femmes enceintes.
Lors d'études précliniques réalisées chez des rates et des lapines auxquelles on avait administré 150 mg/m^2 de la substance, des effets tératogènes ou des effets toxiques chez le fœtus ont été notés. Par conséquent, TEMODAL® ne devrait pas être administré à des femmes enceintes. Si l'emploi de TEMODAL® est envisagé chez une femme enceinte, celle-ci doit être informée des risques possibles pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent éviter de devenir enceintes pendant qu'elles reçoivent un traitement à l'aide de TEMODAL® et pendant les 6 mois qui suivent l'arrêt du traitement.

7.1.2 Femmes qui allaitent
On ignore si TEMODAL® est excrété dans le lait maternel. L'allaitement devrait donc être cessé au cours du traitement avec TEMODAL®.

7.1.3 Enfants
Enfants (âgés de plus de 3 ans à moins de 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de TEMODAL® dans la population pédiatrique n'ont pas été établies; par conséquent, l'indication d'utilisation chez la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Sans objet.

8.2 Effets indésirables observés dans les études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Expérience acquise durant les études cliniques portant sur des patients traités au moyen de TEMODAL® 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. TEMODAL® et la radiothérapie : effets indésirables survenus pendant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien

Fonction, système ou appareil	**TEMODAL® + radiothérapie concomitante n = 288* n (%)**	**TEMODAL® Traitement d'entretien n = 224 n (%)**	**Total n = 288 n (%)**
Infections et infestations			
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 %)
Troubles hématologiques et lymphatiques			
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 %)
Troubles endocriniens			
Trouble cushingoïde	4 (1 %)	2 (1 %)	6 (2 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels			
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 %)

Tableau 5. TEMODAL® et la radiothérapie : effets indésirables survenus pendant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien			
Fonction, système ou appareil	**TEMODAL® + radiothérapie concomitante n = 288* n (%)**	**TEMODAL® Traitement d'entretien n = 224 n (%)**	**Total n = 288 n (%)**
Gain pondéral	4 (1 %)	3 (1 %)	6 (2 %)
Troubles psychiatriques			
Agitation	2 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Amnésie	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Anxiété	5 (2 %)	8 (4 %)	10 (3 %)
Apathie	2 (1 %)	1 (< 1 %)	3 (1 %)
Trouble du comportement	2 (1 %)	1 (< 1 %)	2 (1 %)
Dépression	3 (1 %)	6 (3 %)	8 (3 %)
Labilité émotionnelle	5 (2 %)	7 (3 %)	10 (3 %)
Hallucinations	2 (1 %)	2 (1 %)	4 (1 %)
Insomnie	14 (5 %)	9 (4 %)	18 (6 %)
Troubles du système nerveux			
Aphasie	9 (3 %)	5 (2 %)	11 (4 %)
Ataxie	3 (1 %)	3 (1 %)	5 (2 %)
Hémorragie cérébrale	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Perte d'équilibre	5 (2 %)	4 (2 %)	9 (3 %)
Altération de la fonction cognitive	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Difficultés de concentration	6 (2 %)	6 (3 %)	10 (3 %)
Confusion	11 (4 %)	12 (5 %)	22 (8 %)
Troubles de la conscience	5 (2 %)	1 (< 1 %)	6 (2 %)
Convulsions	17 (6 %)	25 (11 %)	36 (13 %)
Incoordination	0 (0 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Étourdissements	12 (4 %)	12 (5 %)	22 (8 %)
Dysphasie	4 (1 %)	9 (4 %)	10 (3 %)
Troubles extrapyramidaux	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Anomalie de la démarche	4 (1 %)	3 (1 %)	7 (2 %)
Céphalées	56 (19 %)	51 (23 %)	87 (30 %)
Hémiparésie	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 %)

Tableau 5. TEMODAL® et la radiothérapie : effets indésirables survenus pendant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien			
Fonction, système ou appareil	**TEMODAL® + radiothérapie concomitante n = 288* n (%)**	**TEMODAL® Traitement d'entretien n = 224 n (%)**	**Total n = 288 n (%)**
Troubles oculaires			
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 %)
Troubles auriculaires et labyrinthiques			
Surdité	1 (< 1 %)	2 (1 %)	2 (1 %)
Otalgie	3 (1 %)	3 (1 %)	5 (2 %)
Déficience auditive	8 (3 %)	10 (4 %)	13 (5 %)
Hyperacousie	2 (1 %)	1 (< 1 %)	2 (1 %)
Otite moyenne	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Acouphènes	4 (1 %)	4 (2 %)	6 (2 %)
Vertiges	1 (< 1 %)	3 (1 %)	3 (1 %)
Troubles cardiaques			
Palpitations	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Troubles vasculaires			
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 %)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
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 %)

Tableau 5. TEMODAL® et la radiothérapie : effets indésirables survenus pendant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien			
Fonction, système ou appareil	**TEMODAL® + radiothérapie concomitante n = 288* n (%)**	**TEMODAL® Traitement d'entretien n = 224 n (%)**	**Total n = 288 n (%)**
Troubles gastro-intestinaux			
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 %)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés			
Alopécie	199 (69 %)	124 (55 %)	208 (72 %)
Dermatite	8 (3 %)	1 (< 1 %)	9 (3 %)
Sécheresse de la peau	7 (2 %)	11 (5 %)	17 (6 %)
Érythème	14 (5 %)	2 (1 %)	16 (6 %)
Dermatite exfoliative	4 (1 %)	0 (0 %)	4 (1 %)
Réactions de photosensibilité	2 (1 %)	0 (0 %)	2 (1 %)
Anomalies de la pigmentation	4 (1 %)	2 (1 %)	5 (2 %)
Prurit	11 (4 %)	11 (5 %)	20 (7 %)
Éruptions cutanées	56 (19 %)	29 (13 %)	74 (26 %)
Transpiration accrue	1 (< 1 %)	2 (1 %)	3 (1 %)
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 %)

Tableau 5. TEMODAL® et la radiothérapie : effets indésirables survenus pendant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien			
Fonction, système ou appareil	**TEMODAL® + radiothérapie concomitante n = 288* n (%)**	**TEMODAL® Traitement d'entretien n = 224 n (%)**	**Total n = 288 n (%)**
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 %)
Hausse du taux de SGOT	3 (1 %)	0 (0 %)	3 (1 %)
Hausse du taux de SGPT	12 (4 %)	5 (2 %)	13 (5 %)

* Un patient qui avait été assigné de façon aléatoire au groupe traité au moyen de la radiothérapie seulement a reçu le traitement concomitant TEMODAL® + 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 de TEMODAL® 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 standard. L'incidence des nausées et des vomissements sévères était de 4 % dans les deux cas.

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

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

Tableau 6. Effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou 4 survenus pendant l'ensemble des 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 %)**
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
Hémiparésie	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 %)

Tableau 6. Effets indésirables liés au traitement de grade 3 ou 4 survenus pendant l'ensemble des 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 %)***
Pancytopénie	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Appareil respiratoire	**3 (1 %)**	**1 (< 1 %)**
Pneumonie	2 (< 1 %)	0
Infection pulmonaire	1 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Troubles vasculaires (extracardiaques)	**1 (< 1 %)**	**5 (1 %)**
Embolie pulmonaire	0	1 (< 1 %)
Hémorragie intracrânienne	0	1 (< 1 %)
Hémorragie (SAI)	0	2 (< 1 %)
Purpura	1 (< 1 %)	0
Thrombophlébite profonde	0	2 (< 1 %)
Leucocytes et système réticulo-endothélial	**14 (4 %)**	**10 (3 %)**
Leucopénie	10 (3 %)	6 (2 %)
Neutropénie	7 (2 %)	7 (2 %)
Seules les anomalies constatées en laboratoire qui ont mené à l'abandon du traitement, à une hospitalisation ou à une transfusion ont été classées parmi les effets indésirables et indiquées dans le présent tableau. Chaque patient n'a été comptabilisé qu'une seule fois même si un effet indésirable donné est survenu plus d'une fois. Les totaux et les pourcentages rendent compte de tous les patients ayant fait état d'un effet indésirable pour la fonction, le système ou l'appareil mentionnés.		

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 fréquents (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-dessous 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 avec TEMODAL®.

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 %)
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 %)
Système nerveux central et périphérique	52 (13 %)
Convulsions	10 (3 %)
Étourdissements	9 (2 %)
Paresthésie	6 (2 %)
Appareil gastro-intestinal	230 (58 %)
Nausées	162 (41 %)
Vomissements	137 (34 %)
Constipation	60 (15 %)
Anorexie	35 (9 %)
Diarrhée	28 (7 %)
Douleur abdominale	13 (3 %)
Dyspepsie	9 (2 %)
Appareil musculosquelettique	8 (2 %)
Myalgie	3 (1 %)
Plaquettes, saignement et coagulation	35 (9 %)
Thrombocytopénie	35 (9 %)
Troubles psychiatriques	37 (9 %)
Somnolence	18 (4 %)
Dépression	4 (1 %)
Insomnie	6 (2 %)
Érythrocytes	10 (2 %)
Anémie	8 (2 %)
Pancytopénie	2 (< 1 %)
Mécanisme de résistance	31 (8 %)
Candidose buccale	9 (2 %)
Appareil respiratoire	27 (7 %)
Dyspnée	6 (2 %)
Sens	4 (1 %)
Dysgueusie	4 (1 %)
Peau et structures cutanées	73 (18 %)
Éruptions cutanées	21 (5 %)
Alopécie	15 (4 %)
Prurit	12 (3 %)
Pétéchies	14 (4 %)

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 %)***
Leucocytes et système réticulo-endothélial	21 (5 %)
Neutropénie	14 (4 %)
Leucopénie	15 (4 %)
Seules les anomalies constatées en laboratoire qui ont mené à l'abandon du traitement, à une hospitalisation ou à une transfusion ont été classées parmi les effets indésirables et indiquées dans le présent tableau. Chaque patient n'a été comptabilisé qu'une seule fois même si un effet indésirable donné est survenu plus d'une fois. Les totaux et les pourcentages rendent compte de tous les patients ayant fait état d'un effet indésirable pour la fonction, le système ou 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 de TEMODAL®. 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 de TEMODAL®. 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/m^2/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 TEMODAL®, dont la majorité en raison d'une évolution ou de complications de la maladie. On estime que deux décès étaient possiblement liés à l'administration de TEMODAL® (hémorragie intratumorale de grade 4 et œdème cérébral de grade 3 chez un patient, et ischémie cérébrale de grade 4 chez un autre).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants
Sans objet.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques
Sans objet.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants
Sans objet.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : données hématologiques, 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 TEMODAL®, 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 TEMODAL®.

Tableau 8. Anomalies de grade 3 ou 4 liées aux neutrophiles et aux plaquettes *Protocole nº P00458*	
	TEMODAL®
Neutrophiles	8 % (24/288)
Plaquettes	14 % (39/288)
Ces données rendent compte des patients ayant présenté 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. TEMODAL® et la radiothérapie : anomalies de grade 3 ou 4 liées aux neutrophiles et aux plaquettes, survenues durant les phases de traitement concomitant et de traitement d'entretien		
	Traitement concomitant (n = 288)	**Traitement d'entretien (n = 24)**
Anomalies liées aux neutrophiles	**13 (5 %)[1]**	**14 (6 %)[1]**
Neutropénie fébrile	2 (1 %)	3 (1 %)
Neutropénie	2 (1 %)	5 (2 %)
Sans traduction clinique	9 (3 %)[2]	6 (3 %)
Anomalies liées aux plaquettes	**12 (4 %)[3]**	**28 (13 %)[3]**
Hémorragie cérébrale	2 (1 %)	0
Hémorragie*	4 (1 %)	3 (1 %)
Thrombocytopénie	8 (3 %)[--]	8 (4 %)
Sans traduction clinique	2 (1 %)	18 (8 %)

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

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

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

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

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

Parmi l'ensemble des patients traités au moyen de TEMODAL®, une variation des données hématologiques des grades 0 à 2 au début du traitement au grade 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 au grade 3 ou 4 pendant le traitement (population totale et population atteinte d'un gliome récidivant)		
	Population totale (n = 1 030)[a]	***Population atteinte d'un gliome récidivant (n = 400)[a]***
Plaquettes	19 % (180/950)	20 % (79/394)
Neutrophiles	17 % (154/907)	14 % (52/366)
Hémoglobine	7 % (63/969)	5 % (20/397)
a : *Les pourcentages ont été calculés à partir du nombre de patients pour lesquels on possédait des données au début du traitement et pour lesquels chaque paramètre a pu être vérifié lors d'au moins une visite subséquente.*		

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

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 et avoir, dans certains cas, une issue fatale
- Pneumonite ou pneumonite interstitielle et fibrose pulmonaire
- Hépatotoxicité, notamment une élévation des enzymes hépatiques, une hyperbilirubinémie, une cholestase et une hépatite. Une atteinte hépatique, y compris une insuffisance hépatique fatale, a été signalée (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS)
- Diabète insipide
- Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Sans objet.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Sans objet.

9.3 Interactions médicament-comportement

Sans objet.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le traitement antiémétique peut être administré avant ou après l'administration de TEMODAL®.

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet de TEMODAL® sur le métabolisme ou l'élimination d'autres produits médicinaux. Il est toutefois peu probable que TEMODAL® 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 de TEMODAL® avec d'autres agents utilisés en chimiothérapie n'a pas été évaluée de façon exhaustive.

Tableau 11 : Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agonistes des récepteurs H_2 (comme la ranitidine)	EC	L'administration de TEMODAL® avec de la ranitidine n'a pas nui à l'absorption de TEMODAL® d'une façon significative sur le plan clinique.	Aucun ajustement posologique nécessaire pour Temodal.
Inducteurs du CYP3A (comme la phénytoïne, la carbamazépine ou le phénobarbital)	EC	L'analyse des données pharmacocinétiques recueillies auprès de l'effectif ayant participé aux études de phase II indique que l'administration concomitante de phénytoïne, de carbamazépine ou de phénobarbital n'a pas influé sur la clairance de TEMODAL®.	Aucun ajustement posologique nécessaire pour Temodal.
Substrats du CYP3A (comme la dexaméthasone)	EC	L'analyse des données pharmacocinétiques recueillies auprès de l'effectif ayant participé aux études de phase II indique que l'administration concomitante de dexaméthasone n'a pas influé sur la clairance de TEMODAL®.	Aucun ajustement posologique nécessaire pour Temodal.
Substrats du CYP2D6 (comme la prochlorpérazine)	EC	L'analyse des données pharmacocinétiques recueillies auprès de l'effectif ayant participé aux études de phase II indique que l'administration concomitante de prochlorpérazine n'a pas influé sur la clairance de TEMODAL®.	Aucun ajustement posologique nécessaire pour Temodal.

[Nom propre/ nom usuel]	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Acide valproïque	EC	L'utilisation concomitante du médicament avec de l'acide valproïque a été associée à une diminution légère, mais statistiquement significative de la clairance de TEMODAL®.	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses
Agents alcoylants (comme le bendamustine, le carboplatine ou le cisplatine)	T	Son utilisation concomitante avec d'autres agents alcoylants pourrait aggraver la myélosuppression.	Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment
Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale
Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire
Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

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 O^6 de la guanine et qu'une alcoylation supplémentaire intervient également en N^7. Les lésions cytotoxiques qui s'ensuivent s'expliqueraient par une réparation anormale du produit d'addition méthylique.

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

Les concentrations plasmatiques sont proportionnelles à la dose, tandis que la clairance plasmatique, le volume de distribution et la demi-vie sont indépendants de la dose. Le témozolomide affiche une faible liaison aux protéines (de 10 % à 20 %) et ne devrait donc pas interagir avec des agents à forte liaison protéinique. Après administration par voie orale de témozolomide marqué au ^{14}C, l'élimination moyenne du ^{14}C dans les selles au cours des 7 jours qui ont suivi la prise du médicament était de 0,8 %, ce qui témoigne de son absorption complète. Après administration par voie orale, 5 % à 10 % environ de la dose sont récupérés sous forme inchangée dans l'urine en l'espace de 24 heures, et le reste est

excrété sous forme d'AIC (chlorhydrate de 5-aminoimidazole-4-carboxamide) ou de métabolites polaires non identifiés.

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

L'aire sous la courbe (ASC) était plus élevée chez les enfants (âgés de plus de 3 ans à moins de 18 ans) que chez les adultes. Cependant, la dose maximale tolérée (DMT) était de 1 000 mg/m^2 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 O^6 des résidus de guanine.

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

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

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

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

Certaines études ont montré que le témozolomide pouvait peut-être agir en synergie avec d'autres médicaments cytotoxiques, dont l'O^6-benzylguanine, le cisplatine, le topotécan, le 3-aminobenzamide ou les chloro-éthyl nitrosourées.

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

rats. Enfin, administré à des doses létales, le témozolomide a produit des effets sur le SNC : hypoactivité, posture voûtée, fermeture partielle des yeux, tremblements, prostration, vomissements et ptyalisme.

Pharmacologie chez l'humain

Pharmacologie clinique

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

Le métabolisme par l'intermédiaire du cytochrome P-450, évalué par le taux de MAT, n'a pas participé de façon significative à la clairance plasmatique du témozolomide. Du point de vue clinique, la clairance du témozolomide ne devrait donc pas être affectée de manière significative par l'interaction des médicaments pris conjointement avec des isozymes spécifiques du cytochrome P-450, pas plus que l'administration de témozolomide ne devrait altérer par inhibition compétitive le métabolisme d'autres agents. L'analyse des données des études de phase II a confirmé que la clairance du témozolomide n'était pas affectée par la prise de sept médicaments souvent utilisés chez les patients susceptibles de recevoir du témozolomide (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine, dexaméthasone, antagonistes des récepteurs H_2, prochlorpérazine et ondansétron). L'acide valproïque a été associé à une baisse statistiquement significative ($p = 0,019$), mais négligeable d'un point de vue clinique, de 4,7 % de la clairance du témozolomide. La présence d'une néphropathie ne devrait pas influer 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. Cela 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 sévères) survenaient rarement pendant le premier cycle. L'augmentation de la dose de témozolomide et de l'ASC a été associée à une incidence accrue de neutropénie et de thrombocytopénie. Les patients âgés de plus de 70 ans ont présenté un plus grand risque de neutropénie, bien qu'il y ait eu peu de sujets (8 personnes) dans ce sous-groupe d'âge. L'incidence de la thrombocytopénie et de la neutropénie était environ trois fois plus élevée chez les femmes. Les enfants semblaient tolérer des concentrations plasmatiques plus élevées de témozolomide

avant d'atteindre le seuil de toxicité commandant une limitation de la dose. Cette situation tient selon toute vraisemblance au fait que les enfants disposent de réserves plus importantes de moelle osseuse.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 12 : Résumé des caractéristiques pharmacocinétiques du témozolomide chez les adultes

	C_{max}	T_{max}	$t_{½}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	CL	Vd
Dose unique moyenne par voie orale	7,5 mcg/mL	1 heure	1,8 heure	23,4 mcg hr/mL	5,5 L/hr/m^2	0,4 L/kg

Absorption
Le T_{max} moyen est de 1 heure.

Effet de la nourriture
Lorsque les capsules TEMODAL® ont été administrées à la suite d'un petit-déjeuner modifié riche en lipides (587 calories comprenant un œuf poêlé, deux tranches de bacon, deux rôties, deux morceaux de beurre et 250 mL de lait entier), la C_{max} moyenne et l'ASC ont diminué de 32 % et de 9 %, respectivement, et le T_{max} médian a doublé (de 1 heure à 2,25 heures).

Distribution :
Le témozolomide a un volume apparent de distribution moyen de 0,4 L/kg (CV en % = 13 %).
Sa radioactivité moyenne absorbée correspond à 15 % de la radioactivité totale du médicament.

Élimination
La clairance du témolozomide est d'environ 5,5 L/h/m^2 et la demi-vie d'élimination moyenne est de 1,8 heure.

Métabolisme :
Au pH physiologique, le témozolomide est hydrolysé spontanément en composés actifs, soit le MTIC et le MAT. Le MTIC est ensuite hydrolysé en AIC (5-aminoimidazole-4-carboxamide), lequel est reconnu comme un composé intermédiaire dans la biosynthèse des purines et des acides nucléiques, et en méthylhydrazine, laquelle est reconnue comme étant l'espèce alcoylante active. Les enzymes du cytochrome P-450 ne jouent qu'un rôle mineur dans le métabolisme du témozolomide et du MTIC.
En ce qui concerne l'ASC du témozolomide, l'exposition au MTIC et l'AIC sont de 2,4 % et de 23 %, respectivement.

Excrétion
Environ 38 % de la dose totale de témozolomide radioactif administrée est récupérée sur une période de 7 jours : 38 % dans l'urine et 0,8 % dans les selles. Le témozolomide inchangé (6 %), l'AIC (12 %), le métabolite acide du témozolomide (2,3 %) et un ou des métabolites polaires non identifiés (17 %) représentaient la majorité des composés radioactifs retrouvés dans l'urine.

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 en l'espace 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 pour ce qui est de la C_{max} et de l'$ASC_{(I)}$, mais on a observé une diminution du T_{max}, ce qui témoigne de l'absorption plus rapide de la capsule employée pour les études cliniques.

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

Après administration répétée du produit, les valeurs de l'ASC(tf) le premier et le cinquième jour de chaque cycle étaient les mêmes pour tous les niveaux de dose chez le rat et le chien, sauf pour la dose de 800 mg/m^2 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 ^{14}C 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 ^{14}C 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

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

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

GARDER HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

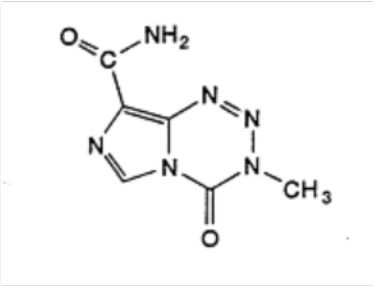
Substance pharmaceutique

Nom propre : témozolomide

Nom chimique : 3-méthyl-4-oxo-3,4-dihydroimidazo[5,1-*d*][1,2,3,5]tétrazine-8-carboxamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_6H_6N_6O_2$ et 194,15

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques :

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

Solubilité : Le témozolomide 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 polyéthylèneglycol. Le témozolomide 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 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Tableau 13 : Résumé des données démographiques issues d'études cliniques menées auprès de patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
P00458	Étude ouverte à répartition aléatoire	Traitement initial : 75 mg/m^2 par voie orale Traitement d'entretien : 150 mg/m^2, par voie orale, au cours du cycle 1, puis 200 mg/m^2, par voie orale, des cycles 2 à 6	573	56 ans (de 18 à 70 ans)	Homme : 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/m^2) 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/m^2 de témozolomide du 1er 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 auprès des patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué

Paramètre(s) primaire(s)	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif
Survie globale (SG)	14,6 mois RRI de 1,59 (IC = de 1,33 à 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-Haenzel) en faveur du groupe traité avec le témozolomide. La probabilité estimée de survivre pendant 2 ans ou plus (26 % *vs* 10 %) était plus forte dans le groupe ayant reçu le témozolomide en association avec la radiothérapie. L'adjonction du témozolomide sous forme de traitement concomitant et de traitement d'entretien à la radiothérapie chez les patients atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué s'est traduite par une prolongation de la survie globale significative sur le plan statistique comparativement à la radiothérapie utilisée seule (voir la figure 1).

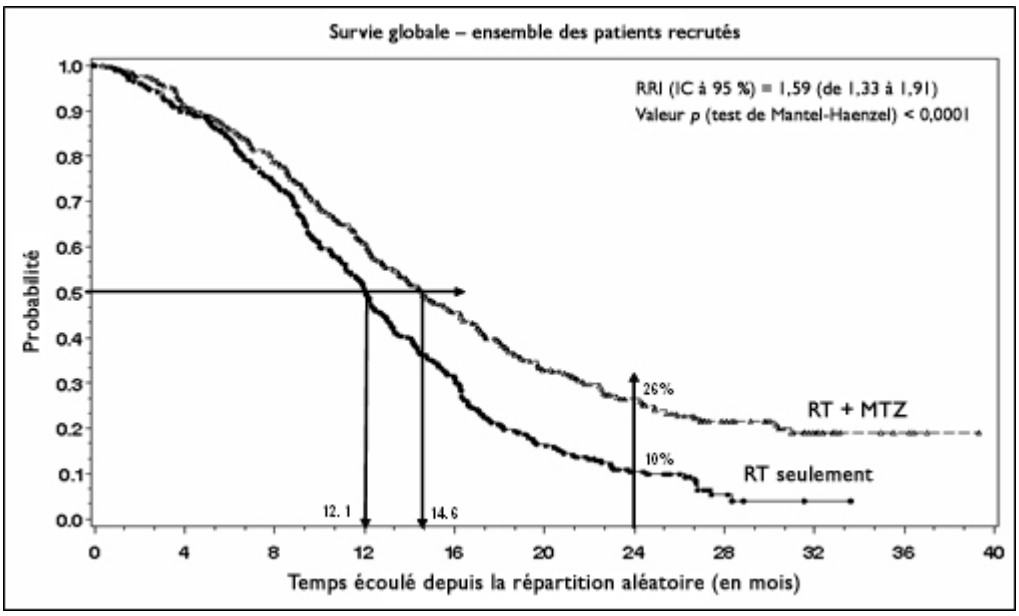


Figure 1. Courbes de Kaplan-Meyer de la survie globale (ensemble des patients recrutés)

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

Tableau 15 : Résumé des données démographiques issues d'études cliniques menées auprès de patients atteints d'un gliome malin récidivant ou évolutif à la suite d'un traitement standard

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
C/I94-091	Étude ouverte à répartition aléatoire	Patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie : 200 mg/m^2, par voie orale, du 1er au 5^e jour de chaque cycle. Patients ayant déjà reçu une chimiothérapie : 150 mg/m^2, par voie orale, du 1er au 5^e jour de chaque cycle.	225	52 ans (de 21 à 76 ans)	Hommes : 66,2 %

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
		Chaque cycle était d'une durée de 28 jours.			
I94-122	Étude ouverte non contrôlée	Patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie : 200 mg/m^2, par voie orale, du 1er au 5^e jour de chaque cycle. Patients ayant déjà reçu une chimiothérapie : 150 mg/m^2, par voie orale, du 1er au 5^e jour de chaque cycle. Chaque cycle était d'une durée de 28 jours.	138	54 ans (de 24 à 77 ans)	Hommes : 62 %
C/I94-123	Étude ouverte non contrôlée	Patients n'ayant jamais reçu de chimiothérapie : 200 mg/m^2, par voie orale, du 1er au 5^e jour de chaque cycle. Patients ayant déjà reçu une chimiothérapie : 150 mg/m^2, par voie orale, du 1er au 5^e jour de chaque cycle. Chaque cycle était d'une durée de 28 jours.	162	42 ans (de 19 à 76 ans)	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 récidive de GBM ou d'AA sus-tentoriel confirmé 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 récidive) 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 mentionnées ci-dessus menées auprès de patients atteints d'un gliome malin récidivant ou évolutif à la suite d'un traitement standard

Paramètre(s) primaire(s)	Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif
SSPM à 6 mois	21 % (IC de 13 % à 29 %)	8 % (IC de 3 % à 14 %)
SSPM à 6 mois	19 % (IC de 12 % à 26 %)	s. o.
SSPM à 6 mois	46 % (IC de 38 % à 54 %)	s. o.

Le témozolomide s'est révélé efficace pour prolonger la survie sans progression de la maladie et permettait de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie liée à la santé (QVS) chez les adultes atteints d'un gliome récidivant de grade élevé. Tant les personnes qui souffraient d'un AA que celles qui étaient atteintes d'un GBM ont bénéficié d'une efficacité cliniquement significative et ont réalisé des gains en qualité de vie liée à la santé.

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

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

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

Efficacité du traitement : étude contrôlée

Étude	Histologie	N^{bre} de patients	Médicament à l'étude	SSPM à 6 mois (IC à 95 %)	SSPM médiane (en mois)	SG médiane (en mois)	Taux de survie à 6 mois
C/I94-091	GBM	112	TMZ	21 % (de 13 % à 29 %)	2,99	7,34	60 %
C/I94-091	GBM	113	PROC	8 % (de 3 % à 15 %)	1,97	5,82	44 %

SSPM : Survie sans progression de la maladie
IC : Intervalles de confiance
SG : Survie globale
TMZ : Témozolomide
PROC : Procarbazine

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

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

Les résultats de l'étude I94-122, une vaste étude non comparative apportent d'autres preuves de l'efficacité du témozolomide chez les patients atteints d'un GBM récidivant. Les 128 patients admissibles de par les critères histologiques avaient tous un GBM, sauf deux d'entre eux qui souffraient d'un gliosarcome. L'âge médian des participants était de 54 ans et 62 % d'entre eux étaient des hommes; 57 % d'entre eux avaient un indice de performance de Karnofsky ≥ 80. Lors du diagnostic initial, 89 % des patients ont subi une résection chirurgicale, et tous ont été soumis par la suite à la radiothérapie. Quatre-vingt-six pour cent des patients ont reçu une dose standard fractionnée. Une chimiothérapie à base de nitrosourées a été administrée à 29 % des patients. Le temps médian écoulé entre le diagnostic initial et la première récidive était de 8,1 mois. Lors de la première récidive, 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. La durée médiane de la survie sans progression de la maladie était de 2,1 mois. La durée médiane de la 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 démontré une efficacité significative sur le plan clinique chez des patients atteints d'un AA récidivant. Un total de 162 patients ont été recrutés pour cette étude et ont formé l'effectif en intention de traiter. Des analyses histologiques effectuées dans le cadre d'une évaluation centralisée ont permis de confirmer que 111 de ces patients étaient atteints d'un AA ou d'un oligoastrocytome anaplasique; ces personnes constituaient de ce fait l'effectif satisfaisant aux critères histologiques et ont reçu le témozolomide. Cinquante et un patients ont donc été exclus de l'effectif satisfaisant aux critères histologiques. L'âge médian des participants était de 42 ans et 57 % d'entre eux étaient des hommes; 67 % des sujets avaient un indice de performance de Karnofsky ≥ 80. Lors du diagnostic initial, 68 % des patients ont subi une résection chirurgicale, et tous ont été soumis par la suite à la radiothérapie. Quatre-vingt-onze pour cent des patients ont reçu une dose standard fractionnée. Une chimiothérapie à base de nitrosourées a été administrée à 60 % des patients. Le temps médian écoulé entre le diagnostic initial et la première récidive était de 14,9 mois. Lors de la première récidive, 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 %). La durée médiane de la survie sans progression de la maladie était de 5,4 mois. La maladie n'avait pas évolué chez 24 % des patients après 12 mois. La durée médiane de la 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, la durée de la survie sans progression de la maladie variait de 11 à 26 mois, 7 patients affichaient toujours une réponse complète à 16 mois; la durée de la 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, la durée médiane de la survie sans progression de la maladie était de 11 mois, et la durée médiane de la survie globale, de 21 mois.

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 % (DL_{50}) de témozolomide a été de 891 mg/m^2 chez les mâles et de 1 072 mg/m^2 chez les femelles lors de l'administration par voie orale, et de 1 297 mg/m^2 chez les mâles et de 891 mg/m^2 chez les femelles lors de l'administration par voie intrapéritonéale. Chez le rat, la DL_{50} a été de 1 937 mg/m^2 lorsque le témozolomide a été administré par voie orale et de 1 414 mg/m^2 lorsqu'il a été administré par voie intrapéritonéale. Les observations faites avant le décès chez la souris et le rat comprenaient l'hypoactivité, une posture voûtée et la fermeture partielle des yeux (doses ≥ 1 000 mg/m^2, en général). On a également observé chez la souris des tremblements (doses ≥ 1 000 mg/m^2 administrées par voie orale et doses ≥ 2 000 mg/m^2 administrées par voie intrapéritonéale), une prostration (doses ≥ 2 000 mg/m^2) et de l'ataxie (doses ≥ 4 000 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 ≥ 3 000 mg/m^2 (par voie orale) ou des doses ≥ 2 000 mg/m^2 (par voie intrapéritonéale), ainsi que sur celui de souris femelles ayant reçu des doses ≥ 1 000 mg/m^2 de témozolomide.

Chez les rats, on a observé des selles anormales ou rares (doses ≥ 1 500 mg/m^2 administrées par voie orale) et de la dyspnée (doses ≥ 2 500 mg/m^2 administrées par voie orale). Lorsque les doses administrées par voie orale ont atteint et dépassé 5 000 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 ≥ 2 000 mg/m^2 ont été également été 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 ≥ 1 500 mg/m^2 et, par voie intrapéritonéale, des doses ≥ 2 000 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 ≥ 1 500 mg/m^2. Après l'administration, par voie intrapéritonéale, de doses ≥ 2 000 mg/m^2, des zones foncées ont été notées sur l'intestin grêle (mâles ayant reçu 4 000 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 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 ≥ 200 mg/m^2. Tous les chiens qui avaient reçu une dose de 200 ou de 400 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 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 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 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	
	DOSE	EFFETS TOXIQUES	DOSE	EFFETS TOXIQUES

ÉTUDES PORTANT SUR UN CYCLE UNIQUE
 	
Rats :
 	
Chiens :
	200 mg/m^2	• 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 γ-glutamyl-transférase et d'azote uréique du sang
		• diminution des taux de protéines totales et d'albumine
		• diminution du poids des organes suivants :
		  • thymus
		  • prostate
		  • rate ou testicules
		• **résultats de l'autopsie :**
		  • zones foncées sur l'estomac, les poumons, les testicules et les ganglions lymphatiques
		  • zones pâles sur le foie et les reins
		  • hypertrophie des vésicules séminales
		  • dégénérescence des testicules
		• **constatations histopathologiques :**
		  • déplétion lymphoïde du thymus
		  • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne
		  • présence de cellules syncytiales dans les testicules
		  • déplétion lymphoïde de la rate
		  • nécrose glandulaire
		  • moelle osseuse hypocellulaire
		  • dégénérescence des testicules
		  • hyperplasie ou anomalie de l'épithélium muqueux de l'intestin grêle
			200 mg/m^2	• mort ou euthanasie de tous les chiens
				• vomissements
				• hypoactivité
				• déshydratation
				• anorexie
				• selles anormales
				• diminution de la consommation de nourriture
				• diminution du poids corporel ou du gain pondéral
				• diminution du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes
				• **résultats de l'autopsie :**
				  • ganglions lymphatiques hypertrophiés et foncés
				  • zones foncées sur l'intestin, la vessie, l'œsophage, le cœur, le thymus et les tissus sous-cutanés
				  • rate pâle et présentant des saillies
				  • atrophie du thymus
				• **constatations histopathologiques :**
				  • déplétion lymphoïde du thymus
				  • présence de cellules syncytiales dans les testicules
				  • atrophie de la moelle osseuse
				  • déplétion lymphoïde de la rate, des ganglions lymphatiques et de l'intestin grêle
				  • hémorragie, nécrose glandulaire et congestion de l'intestin grêle

	400 mg/m^2	• mort de 9 mâles et de 9 femelles • hypoactivité • posture voûtée • maigreur	500 mg/m^2	• mort ou euthanasie de tous les chiens • vomissements • hypoactivité • déshydratation

	RATS		CHIENS	
	DOSE	EFFETS TOXIQUES	DOSE	EFFETS TOXIQUES

		• selles rares
		• diminution de la consommation de nourriture, du poids corporel et du gain pondéral moyens
		• pâleur du fond des deux 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
		• diminution du poids des organes suivants :
		  • thymus
		  • prostate
		  • rate ou testicules
		  • hypophyse
		  • glandes salivaires
		  • cœur
		  • ovaires, épididyme
		• **résultats de l'autopsie :**
		  • zones foncées sur l'estomac, les poumons, les testicules et les ganglions lymphatiques
		  • zones pâles sur le foie et les reins
		  • hypertrophie des vésicules séminales
		  • dégénérescence des testicules
		• **constatations histopathologiques :**
		  • déplétion lymphoïde du thymus
		  • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne
		  • présence de cellules syncytiales dans les testicules
		  • déplétion lymphoïde de la rate
		  • nécrose glandulaire
		  • moelle osseuse hypocellulaire
		  • dégénérescence des testicules
		  • hyperplasie ou anomalie de l'épithélium muqueux de l'intestin grêle
				• anorexie
				• selles anormales
				• diminution de la consommation de nourriture
				• diminution du poids corporel ou du gain pondéral
				• diminution du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes
				• **résultats de l'autopsie :**
				  • ganglions lymphatiques hypertrophiés et foncés
				  • zones foncées sur l'intestin, la vessie, l'œsophage, le cœur, le thymus et les tissus sous-cutanés
				  • rate pâle et présentant des saillies
				  • atrophie du thymus
				• **constatations histopathologiques :**
				  • déplétion lymphoïde du thymus
				  • présence de cellules syncytiales dans les testicules
				  • atrophie de la moelle osseuse
				  • déplétion lymphoïde de la rate, des ganglions lymphatiques et de l'intestin grêle
				  • hémorragie, nécrose glandulaire et congestion de l'intestin grêle

	RATS		CHIENS	
	DOSE	EFFETS TOXIQUES	DOSE	EFFETS TOXIQUES

	800 mg/m^2 (mâles) ou 600 mg/m^2 (femelles)	• 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 :
		  • thymus
		  • prostate
		  • rate ou testicules
		• **résultats de l'autopsie :**
		  • zones foncées sur l'estomac, les poumons, les testicules et les ganglions lymphatiques
		  • zones pâles sur le foie et les reins
		  • hypertrophie des vésicules séminales
		  • dégénérescence des testicules
		• **constatations histopathologiques :**
		  • déplétion lymphoïde du thymus
		  • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne
		  • présence de cellules syncytiales dans les testicules
		  • 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
			1 000 mg/m^2	• 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 :**
				  • ganglions lymphatiques hypertrophiés et foncés
				  • zones foncées sur l'intestin, la vessie, l'œsophage, le cœur, le thymus et les tissus sous-cutanés
				  • rate pâle et présentant des saillies
				  • atrophie du thymus
				  • tissus lymphoïdes proéminents dans l'intestin
				• **constatations histopathologiques :**
				  • déplétion lymphoïde du thymus
				  • présence de cellules syncytiales dans les testicules
				  • atrophie de la moelle osseuse
				  • déplétion lymphoïde de la rate, des ganglions lymphatiques et de l'intestin grêle
				  • hémorragie, nécrose glandulaire et congestion de l'intestin grêle
				  • dégénérescence ou nécrose de la couche externe de la rétine

	RATS		CHIENS	
	DOSE	EFFETS TOXIQUES	DOSE	EFFETS TOXIQUES

	25 mg/m^2	• diminution du poids de l'organe suivant :
		  • thymus
		• **résultats de l'autopsie :**
		  • poumon foncé (1 femelle)
		• **constatations histopathologiques :**
		  • 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	• diminution du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles
		• diminution du poids de l'organe suivant :
		  • thymus
		• **constatations histopathologiques :**
		  • déplétion lymphoïde du thymus
		  • hypertrophie ou réduction de la substance colloïde thyroïdienne
		  • présence de cellules syncytiales dans les testicules
			50 mg/m^2	• vomissements

	100 mg/m^2	• 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 :
		  • thymus
		  • 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
			125 mg/m^2	• mort de 1 mâle
				• hypoactivité
				• **constatations histopathologiques :**
				  • déplétion lymphoïde du thymus et
				  • présence de cellules syncytiales dans les testicules

	150 mg/m^2	• diminution du nombre moyen d'érythrocytes et de leucocytes • diminution du nombre moyen de plaquettes, de lymphocytes et de polynucléaires neutrophiles		

	RATS		CHIENS	
	DOSE	EFFETS TOXIQUES	DOSE	EFFETS TOXIQUES

		• diminution du poids des organes suivants :
		  • thymus
		  • 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	• 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 γ-glutamyl-transférase et d'azote uréique du sang
		• diminution des taux de protéines totales et d'albumine
		• diminution du poids des organes suivants :
		  • thymus
		  • 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		

	RATS		CHIENS	
	DOSE	EFFETS TOXIQUES	DOSE	EFFETS TOXIQUES
		• hyperplasie ou anomalie de l'épithélium muqueux de l'intestin grêle		

ÉTUDES PORTANT SUR TROIS CYCLES
 	
Rats :
 	
Chiens :
	25 mg/m^2	• diminution de la consommation de nourriture (pendant la 1re semaine du 1er cycle)
		• **résultats de l'autopsie :**
		  • diminution du poids moyen du thymus (en milieu d'étude)
		• **modifications histopathologiques :**
		  • déplétion lymphoïde du thymus
			25 mg/m^2	• vomissements chez plusieurs chiens
				• diminution du taux de lactate-déshydrogénase chez les mâles

	50 mg/m^2	• diminution de la consommation de nourriture (pendant la 1re semaine du 1er cycle)
		• **résultats de l'autopsie :**
		  • diminution du poids moyen du thymus (en milieu d'étude)
		  • atrophie du thymus
		  • alopécie
		• **modifications histopathologiques :**
		  • déplétion lymphoïde du thymus
			50 mg/m^2	• vomissements chez plusieurs chiens
				• hypoactivité chez quelques chiens
				• diminution du taux de lactate-déshydrogénase chez les mâles et les femelles
				
				DOSE SANS EFFET OBSERVABLE
				(à de légères exceptions près)

	200 mg/m^2	• chute des poils
		• alopécie (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 :**
		  • diminution du poids moyen du thymus (en milieu d'étude)
		  • diminution du poids des testicules et des épididymes (en fin d'étude)
			125 mg/m^2	• 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 :**
				  • diminution du poids du thymus chez les femelles
				• **constatations histopathologiques :**

	RATS		CHIENS	
	DOSE	EFFETS TOXIQUES	DOSE	EFFETS TOXIQUES
		• masses (chez 2 femelles sur 10) [en milieu d'étude] • masses chez 2 mâles sur 20 et chez 17 femelles sur 20 (en fin d'étude) • atrophie du thymus • alopécie • **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		• déplétion lymphoïde du thymus et de la rate • augmentation du nombre de cellules syncytiales dans les testicules • augmentation de la présence de spermatozoïdes immatures ou anormaux dans les canaux épididymaires
ÉTUDES PORTANT SUR SIX CYCLES **Rats :** **Chiens :**	25 mg/m^2	• 1 mort (mâle) • déplétion lymphoïde du thymus (en milieu d'étude) • carcinome mammaire et carcinome *in situ* (quelques femelles)	25 mg/m^2	• vomissements
	50 mg/m^2	• 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 • 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 *in situ* (quelques femelles)	50 mg/m^2	• vomissements **DOSE SANS EFFET OBSERVABLE** (à de légères exceptions près)
	125 mg/m^2	• 18 morts (8 mâles et 10 femelles) • la plupart des morts chez les femelles : carcinomes • chute des poils (modérée) • œdème de certaines parties du corps	125 mg/m^2	• vomissements • gencives pâles • selles décolorées • perte pondérale

	RATS		CHIENS	
	DOSE	EFFETS TOXIQUES	DOSE	EFFETS TOXIQUES

		• 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 du taux de protéines totales, d'albumine et de globulines (5^{e} et 6^{e} cycles)
		• 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 en fin d'étude)
		• augmentation du poids des glandes surrénales des mâles (euthanasie en fin d'étude)
		• diminution du poids des testicules
		• modifications histopathologiques touchant le système hématopoïétique, les testicules et les épididymes, les glandes mammaires, le cortex surrénalien et la peau
		• augmentation de l'incidence de néoplasmes divers
		• déplétion lymphoïde du thymus (en milieu et en fin d'étude)
		• carcinome mammaire et carcinome *in situ* (chez la plupart des femelles)
		• kérato-acanthomes de la peau (54 %) et adénome basocellulaire (rare) chez les mâles
		• divers néoplasmes mésenchymateux
				• 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 :**
				  • altérations histomorphologiques de la rate, des reins, des testicules et des épididymes
				  • 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 cancérogène global du témozolomide chez le rat ne semble pas différer beaucoup de celui des autres agents employés en chimiothérapie. Les modifications hématologiques semblent cycliques : elles survenaient après l'administration du médicament, puis étaient suivies d'une période de rétablissement des paramètres.

Cancérogénicité

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

Pendant l'étude portant sur six cycles de traitement effectuée chez le rat, on a observé de nombreux types de néoplasmes, dont le carcinome mammaire, le carcinome *in situ*, le kérato-acanthome de la peau et l'adénome basocellulaire. Les néoplasmes mésenchymateux 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 prénéoplasiques n'ont été observées lors des études réalisées chez le chien. Compte tenu du fait que le témozolomide est un promédicament d'un agent alcoylant, à savoir le MTIC, son pouvoir cancérogène est prévisible.

Mutagenèse

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

Toxicologie pour 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/m^2 et la présence de cellules syncytiales dans les testicules des rats et des chiens qui avaient reçu des doses de 125 mg/m^2. 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/m^2/jour qu'à celles de 5, de 25 et de 50 mg/m^2/jour. Le poids fœtal a diminué aux doses de 50 (légère baisse) et de 150 mg/m^2/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/m^2/jour. Compte tenu de ces résultats, on estime à 50 mg/m^2/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 DE RÉFÉRENCE

Sans objet.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

TEMODAL®

capsules de témozolomide

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **TEMODAL®** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **TEMODAL®**.

Mises en garde et précautions importantes

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

- TEMODAL® 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 de foie** pouvant mettre la vie en danger.

Pour quoi utilise-t-on TEMODAL®?

- TEMODAL® est utilisé pour le traitement des 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 TEMODAL® agit-il?

TEMODAL® 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 TEMODAL®?

Ingrédient médicinal : témozolomide

Ingrédients non médicinaux : acide stéarique, acide tartrique, bleu FD&C n^{o} 2 (capsules de 5 mg et de 140 mg), dioxyde de silice colloïdal, dioxyde de titane, glycolate d'amidon sodique, gélatine, glaçage pharmaceutique, hydroxyde d'ammonium, hydroxyde de potassium, lactose anhydre, laurylsulfate de sodium, oxyde de fer jaune (capsules de 5 mg et de 20 mg), oxyde de fer rouge (capsule de 100 mg), propylène glycol et oxyde de fer noir.

TEMODAL® est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Capsules : 5 mg (blanche et verte), 20 mg (blanche et jaune), 100 mg (blanche et rose), 140 mg (blanche et bleue) ou 250 mg (blanche).

Ne pas utiliser TEMODAL® 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 sévère).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TEMODAL®, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous souffrez de troubles hépatiques;
- si vous souffrez de troubles rénaux;
- si vous avez des antécédents d'hépatite B ou si vous en êtes atteint, car les patients qui ont déjà été atteints de l'hépatite B pourraient présenter une réactivation du virus de l'hépatite B après le traitement par TEMODAL®;
- si vous présentez d'autres maladies ou problèmes de santé;
- si vous présentez une infection, notamment une encéphalite herpétique (une inflammation du cerveau);
- si vous êtes âgés de plus de 70 ans;
- si vous prenez des corticostéroïdes.

Autres mises en garde :

Des nausées et des vomissements surviennent très couramment lors de la prise de TEMODAL®. 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 TEMODAL® 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 TEMODAL® 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 TEMODAL® 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 TEMODAL®, vous devez le mentionner immédiatement à votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas allaiter pendant votre traitement par TEMODAL®, 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 TEMODAL® 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 TEMODAL® 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 TEMODAL®.

Pneumonie à *Pneumocystis carinii* : Ce type de pneumonie sévère a été observé lorsque TEMODAL® 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 comment TEMODAL® affecte votre sang et votre foie.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits suivants pourraient interagir avec TEMODAL® :
- 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.

Comment prendre TEMODAL® :
- Prenez TEMODAL® :
  - tel que vous l'a prescrit votre professionnel de la santé; en cas de doute quant à la prise du médicament, demandez à votre médecin, à votre infirmière ou à votre pharmacien;
  - par la bouche, à jeun, au moins une heure avant un repas;
  - avalez les capsules entières avec un verre d'eau; n'ouvrez pas et ne croquez pas les capsules;
  - évitez le contact avec votre peau, vos yeux et votre nez;
  - on vous prescrira peut-être d'autres médicaments pour prévenir les nausées et les vomissements.

Dose habituelle : La dose de TEMODAL® varie pour chaque adulte. Votre médecin déterminera la dose de TEMODAL® appropriée pour vous en fonction de votre taille et de votre poids (m^2), de la maladie qui vous affecte et selon que vous ayez déjà reçu un traitement ou non pour cette maladie.

Votre médecin vous indiquera la dose de TEMODAL® que vous devez prendre. Il vous indiquera aussi à quel moment le prendre et la durée de traitement.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de TEMODAL®, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à TEMODAL®?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez TEMODAL®. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Perte de cheveux
- Fatigue
- Essoufflement
- Frissons
- Nausées (maux de cœur)
- Bouche enflammée et douloureuse
- 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

TEMODAL® peut provoquer des résultats anormaux dans les 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. Dans certains cas, votre médecin pourrait réduire votre dose de TEMODAL® ou le cesser.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
TRÈS COURANT			
Vision brouillée		√	
Perte d'appétit		√	
Myélosuppression (faible nombre de cellules sanguines) : **Anémie** (faible nombre de globules rouges) : essoufflement, sensation de grande fatigue, perte d'énergie, faiblesse, rythme cardiaque irrégulier, teint pâle. **Neutropénie** (faible nombre de globules blancs) : fièvre, fatigue, douleurs, symptômes s'apparentant à ceux de la grippe. **Thrombopénie** (faible nombre de plaquettes) : ecchymoses (bleus) et saignements qui durent plus longtemps qu'à l'habitude lorsque vous vous blessez, fatigue et faiblesse.		√	
Éruptions cutanées		√	
Vomissements		√	
COURANT			
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		√	
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		√	
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		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Perte de poids		√	
Troubles de mémoire		√	
Pneumonie à *Pneumocystis carinii* (infection grave des poumons causée par un champignon) : toux persistante, difficulté à respirer et fièvre		√	
RARE			
Réactions allergiques graves : urticaires, démangeaisons, rougeur ou pâleur de la peau, pression artérielle basse, enflure de la langue ou de la gorge, respiration sifflante, difficulté à respirer, battements cardiaques faibles et rapides, nausées, vomissements, diarrhée, étourdissements, perte de conscience			√
FRÉQUENCE INCONNUE			
Anémie aplasique (le corps cesse de produire suffisamment de nouvelles cellules sanguines) : fatigue, pâleur de la peau, essoufflement, rythme cardiaque élevé, fièvre, saignements		√	
Infection à cytomégalovirus (infection virale nouvelle ou qui réapparaît) : fatigue, fièvre, mal de gorge, douleurs musculaires, enflure des ganglions		√	
Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systématiques (DRESS; réaction cutanée grave pouvant affecter un ou plusieurs organes) : fièvre, éruptions cutanées sévères, 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, moins 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			√

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	**Consultez votre professionnel de la santé.**		**Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Pneumonite interstitielle (cicatrisation des poumons) : essoufflement, toux		√	
Problèmes de 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 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 ampoule sur le corps ou dans la bouche			√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :
Conservez-le à la température ambiante, soit entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de l'humidité.
N'utilisez pas le produit après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

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

Pour en savoir plus sur TEMODAL® :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements destinés aux patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.merck.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-567-2594.

Le présent dépliant a été rédigé par Merck Canada Inc.

Dernière révision : le 19 juin 2026

® Merck Canada Inc.
© 2011, 2026 Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, É.-U. et ses sociétés affiliées. Tous droits réservés.