

Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé

Témozolomide Devatis

Composition

Principes actifs

Témozolomide.

Excipients

Contenu de la gélule: Lactose anhydre, carboxyméthylamidon sodique (type A) (E468), acide stéarique, acide tartrique, silice colloïdale anhydre.

Enveloppe de la gélule: Gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172) (seulement dans les gélules de 5 mg et 20 mg), oxyde de fer rouge (E172) (seulement dans les gélules de 100 mg et 180 mg), carmin d'indigo (E132) (seulement dans les gélules de 5 mg et 140 mg).

Encre d'impression: Gommages laques, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520), hydroxyde d'ammonium.

Dosage	Gélule					
	5 mg	20 mg	100 mg	140 mg	180 mg	250 mg
Lactose	132,8 mg	182,2 mg	175,7 mg	246,0 mg	316,3 mg	154,3 mg
Sodium	0,3 mg	0,5 mg	0,6 mg	0,9 mg	1,1 mg	0,9 mg

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Gélules de 5 mg (gélules vertes et blanches), 20 mg (jaunes et blanches), 100 mg (roses et blanches), 140 mg (bleues et blanches), 180 mg (orange et blanches) et 250 mg (blanches).

Indications/Possibilités d'emploi

Témozolomide Devatis est indiqué dans le traitement:

- des glioblastomes multiformes nouvellement diagnostiqués, en association avec la radiothérapie puis, comme traitement d'entretien
- des gliomes malins récidivants, comme les glioblastomes multiformes et les astrocytomes anaplasiques.

Posologie/Mode d'emploi

Il convient de signaler au patient qu'il doit avaler les gélules avec un verre d'eau, sans les ouvrir ni les mâcher. Il faut éviter tout contact entre le contenu de la gélule et la peau ou les muqueuses, ainsi que l'ingestion de la poudre (voir «Remarques particulières/Remarques concernant la manipulation»).

Témzolomide Devatis doit être pris à jeun, c'est-à-dire au minimum 1 heure avant un repas (voir «Pharmacocinétique»).

La dose prescrite doit être administrée en prenant le plus petit nombre possible de gélules (voir «Mises en garde et précautions»).

Des antiémétiques peuvent être administrés avant ou après la prise de Témzolomide Devatis.

En cas de vomissements après l'administration, ne pas administrer de deuxième dose ce jour-là.

Glioblastomes multiformes nouvellement diagnostiqués

Traitement associé

Témzolomide Devatis est administré selon une posologie de 75 mg/m² pendant 42 jours simultanément à une radiothérapie (60 Gy en 30 fractions). L'administration de Témzolomide Devatis peut être poursuivie en même temps que la radiothérapie au-delà de la durée de 42 jours et atteindre 49 jours lorsque les conditions suivantes sont remplies: nombre absolu de neutrophiles (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$, nombre de thrombocytes $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicité non-hématologique CTC (Critères Communs de Toxicité) \leq degré 1 (à l'exception de l'alopecie, des nausées et des vomissements).

Un hémogramme complet sera effectué toutes les semaines durant le traitement.

Lorsque l'ANC atteint $0,5-1,5 \times 10^9/l$ ou que le nombre de thrombocytes atteint $10-100 \times 10^9/l$ ou qu'une toxicité non-hématologique de degré 2 survient (à l'exception de l'alopecie, des nausées et des vomissements), il convient d'interrompre le traitement.

Lorsque l'ANC est $< 0,5 \times 10^9/l$ ou que le nombre de thrombocytes atteint $< 10 \times 10^9/l$ ou qu'une toxicité non-hématologique de degré 3 ou 4 survient (à l'exception de l'alopecie, des nausées et des vomissements), il convient d'arrêter le traitement.

Immédiatement après le traitement associé, Témzolomide Devatis est administré pendant 6 cycles comme traitement d'entretien.

Traitement d'entretien

4 semaines après la fin du traitement associé Témzolomide Devatis + radiothérapie, Témzolomide Devatis est administré pendant 6 cycles supplémentaires. La posologie durant le premier cycle est de 150 mg/m² une fois par jour pendant 5 jours, suivie de 23 jours sans traitement.

Au cours du deuxième cycle, la dose est portée à 200 mg/m² si la toxicité non-hématologique CTC était \leq degré 2 (à l'exception de l'alopecie, des nausées et des vomissements), l'ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ et le nombre de thrombocytes $\geq 100 \times 10^9/l$ au cours du premier cycle. Si une augmentation de la posologie n'a pas eu lieu au cours du deuxième cycle, il convient de ne pas non plus procéder à une augmentation au cours des cycles suivants. Une fois la dose augmentée, elle est maintenue à

200 mg/m² par jour pendant les 5 premiers jours des cycles suivants, à moins que des symptômes de toxicité n'apparaissent.

Pendant le traitement, une formule sanguine complète sera effectuée au 22^e jour de chaque cycle (21 jours après la première dose de Témzolomide Devatis).

Si un ANC <1 x 10⁹/l ou un nombre de thrombocytes <50 x 10⁹/l ou une toxicité non-hématologique de degré 3 (à l'exception de l'alopécie, des nausées et des vomissements) apparaissent, la dose sera réduite de 50 mg/m². La plus petite dose recommandée s'élève à 100 mg/m²/jour.

Il convient d'arrêter le traitement si, en dépit d'une réduction de la dose pouvant aller jusqu'à 100 mg/m², l'ANC est <1 x 10⁹/l ou le nombre de thrombocytes <50 x 10⁹/l ou lorsqu'une toxicité non-hématologique de degré 4 survient (à l'exception de l'alopécie, des nausées et des vomissements).

Gliome malin récidivant

Chez les patients n'ayant pas subi de chimiothérapie préalable, Témzolomide Devatis est administré par voie orale, en dose de 200 mg/m², une fois par jour pendant 5 jours, par cycle thérapeutique de 28 jours.

Chez les patients ayant subi une chimiothérapie préalable, il est conseillé d'administrer une dose initiale réduite de 150 mg/m² une fois par jour au cours du premier cycle. A partir du deuxième cycle, la posologie est augmentée à 200 mg/m² de surface corporelle par jour, à condition que le nombre absolu de neutrophiles (ANC) soit ≥1,5 x 10⁹/l et que le nombre de thrombocytes soit ≥100 x 10⁹/l le premier jour du cycle suivant.

Avant l'utilisation, les paramètres biologiques suivants doivent être satisfaits: l'ANC doit être ≥1,5 x 10⁹/l et le nombre de thrombocytes ≥100 x 10⁹/l. Un hémogramme complet doit être effectué le 22^e jour et il doit être répété une fois par semaine tant que la valeur de l'ANC n'est pas ≥1,5 x 10⁹/l et que celle du nombre de thrombocytes n'est pas ≥100 x 10⁹/l.

En cas de chute de la valeur de l'ANC à <1,0 x 10⁹/l et de celle du nombre de thrombocytes à <50 x 10⁹/l au cours d'un cycle, il faut diminuer la posologie du cycle suivant d'un palier de dose. Les paliers de dose sont les suivants: 100 mg/m², 150 mg/m² et 200 mg/m². La plus petite dose recommandée est de 100 mg/m².

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

La pharmacocinétique du témzolomide est comparable chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux souffrant d'un trouble de la fonction hépatique faible à modéré. Par conséquent, une adaptation de la dose n'est pas nécessaire chez les patients souffrant d'un trouble faible à modéré de la fonction hépatique. On ne dispose pas d'informations chez les patients souffrant de trouble sévère de la fonction hépatique (Child-Pugh C) (cf. «Contre-indications»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

On ne dispose pas d'informations chez les patients souffrant de trouble de la fonction rénale. En raison des propriétés pharmacocinétiques (cf. «Pharmacocinétique»), il est improbable que des réductions de la dose soient nécessaires en cas de trouble faible à modéré de la fonction rénale. Témzolomide Devatis est contre-indiqué en cas de trouble sévère de la fonction rénale.

Patients âgés

Des analyses pharmacocinétiques montrent que l'âge du patient n'a pas d'incidence sur la clairance du témzolomide. Les expériences chez les patients âgés de plus de 65 ans sont encore très limitées. Chez les patients âgés (>70 ans), il semble exister un risque plus élevé de neutropénie et de thrombopénie que chez les patients plus jeunes. C'est pourquoi une prudence particulière est de rigueur en cas d'administration du Témzolomide Devatis aux patients âgés.

Enfants et adolescents

La posologie de Témzolomide Devatis dans le gliome malin récidivant chez les enfants et les adolescents de 3 à 18 ans correspond à celle des adultes. Jusqu'à présent, les expériences sont cependant très limitées. On ne dispose pas d'expérience chez les enfants de moins de 3 ans. Jusqu'à présent, des études portant sur l'association Témzolomide Devatis/radiothérapie n'ont pas été effectuées chez les enfants et les adolescents.

Contre-indications

Hypersensibilité connue à l'un des composants de Témzolomide Devatis ou à la dacarbazine.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement.

Insuffisance rénale sévère et insuffisance hépatique sévère.

Myélosuppression sévère.

Mises en garde et précautions

Chez les patients dont l'état général est mauvais ou qui, de surcroît, souffrent de maladies ou d'infections débilitantes, il convient que la décision d'utiliser Témzolomide Devatis n'intervienne qu'après une évaluation minutieuse du rapport bénéfice - risque, tenant compte des risques additionnels induits par les maladies associées.

Des cas persistants de pancytopénie et d'anémie aplasique ont été observés, parfois avec une issue fatale. L'administration concomitante de médicaments susceptibles d'induire une anémie aplasique doit être évitée. Lors de l'association de Témzolomide Devatis à la radiothérapie, une prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis carinii* est nécessaire, indépendamment du nombre de lymphocytes. En cas de lymphopénie, il convient de poursuivre la prophylaxie jusqu'à ce que le nombre de lymphocytes atteigne le degré 1. Tous les patients recevant du Témzolomide Devatis, surtout ceux recevant des stéroïdes, doivent faire l'objet d'une surveillance étroite concernant le développement d'une pneumonie à *Pneumocystis carinii*.

Chez les patients atteints de glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué qui reçoivent du Témzolomide Devatis en association avec une radiothérapie, une prophylaxie antiémétique est recommandée pendant le traitement associé et le traitement d'entretien. Chez les patients sous monothérapie de Témzolomide Devatis en cas de gliome récidivant qui ont souffert de vomissements sévères (degré 3 et 4) au cours des cycles thérapeutiques précédents, il convient d'instaurer un traitement antiémétique.

Quelques très rares rapports ont fait état de lésions hépatiques, pouvant aller jusqu'à une insuffisance hépatique mortelle, chez des patients sous témzolomide. Il faut donc déterminer les valeurs hépatiques initiales par des tests fonctionnels hépatiques avant le début du traitement. Dans le cas d'une fonction hépatique anormale, il est nécessaire d'évaluer les risques liés à une instauration du traitement. Les tests fonctionnels hépatiques doivent être répétés après la moitié du cycle de traitement chez les patients qui ont un cycle de traitement de 42 jours. Les tests fonctionnels hépatiques doivent être répétés après chaque cycle de traitement chez tous les patients. Dans le cas de valeurs hépatiques accrues de façon cliniquement significative, les risques d'une poursuite du traitement doivent être soupesés (voir «Posologie/Mode d'emploi»). La toxicité hépatique peut se manifester plusieurs semaines après la dernière administration de témzolomide ou encore plus tard. Par ailleurs, des cas d'hépatite, parfois mortelle, ont été rapportés à la suite d'une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB). Il y a donc lieu de rechercher une infection par le VHB avant le début du traitement. Les patients chez lesquels des traces d'infection par le VHB sont mises en évidence doivent être surveillés pendant le traitement avec Témzolomide Devatis et pendant les quelques mois qui suivent, afin d'identifier les signes cliniques et paramètres biologiques d'une hépatite ou d'une réactivation du virus. Le traitement doit être suspendu si une hépatite B active est mise en évidence.

Témzolomide Devatis contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne devraient pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, c.-à-d. qu'il est essentiellement «sans sodium».

Interactions

L'emploi du témzolomide en association avec la ranitidine n'a pas entraîné de modification du degré d'absorption du témzolomide.

Des études pharmacocinétiques de population de phase II ont montré que l'administration concomitante de dexaméthasone, prochlorpérazine, phénytoïne, carbamazépine, ondansétron, antagonistes des récepteurs H₂ ou phénobarbital ne modifie pas la clairance du témzolomide.

L'emploi simultané d'acide valproïque a conduit à une diminution faible mais statistiquement significative de la clairance du témzolomide.

Aucune étude n'a été menée pour déterminer l'influence du témozolomide sur le métabolisme ou l'élimination d'autres médicaments. Le témozolomide n'étant pas métabolisé par le foie et ne montrant qu'une faible liaison aux protéines plasmatiques, il est peu vraisemblable qu'il influe sur la pharmacocinétique d'autres médicaments.

L'emploi de Témzolomide Devatis en association avec d'autres substances myélosuppressives peut augmenter la probabilité d'une myélosuppression.

Grossesse, Allaitement

Grossesse

Aucune étude n'a été menée chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont montré une atteinte fœtale. Au cours d'études précliniques effectuées chez des rats et des lapins ayant reçu une dose de 150 mg/m², le témozolomide s'est avéré tératogène et/ou fœtotoxique. C'est pourquoi Témzolomide Devatis ne doit pas être employé chez la femme enceinte ou chez des femmes qui pourraient l'être. Si son emploi est envisagé en cours de grossesse, la patiente doit être informée du risque potentiel pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer et ayant besoin d'un traitement par Témzolomide Devatis doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et durant les 6 mois qui suivent la dernière dose.

Allaitement

L'excrétion du témozolomide dans le lait maternel n'étant pas connue, Témzolomide Devatis ne doit pas être employé pendant l'allaitement.

Fertilité

Patients de sexe masculin: au cours d'études précliniques, des effets génotoxiques sur le système reproducteur masculin ont été observés. C'est pourquoi il est recommandé aux patients de sexe masculin traités par le témozolomide de ne pas procréer ni de faire de don de sperme pendant le traitement et durant les 3 mois qui suivent la dernière dose et, avant le traitement, de se faire conseiller sur une cryoconservation de sperme, une infertilité irréversible due au traitement par le témozolomide étant possible.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Témzolomide Devatis peut avoir une influence sur l'aptitude à la conduite ou à l'utilisation de machines chez les patients traités, en raison d'une fatigue et d'une somnolence.

Effets indésirables

Dans des études cliniques portant sur le témozolomide en monothérapie, les effets secondaires les plus fréquents dus au traitement, ont été des troubles gastro-intestinaux, en particulier des nausées (43%) et des vomissements (36%). Ces effets secondaires étaient généralement de degré 1 ou 2 (0 à

5 vomissements par 24 heures) et ont diminué d'eux-mêmes ou ont été facilement maîtrisés avec des antiémétiques usuels. La fréquence des nausées et des vomissements sévères étaient de 4%.

Une myélosuppression s'est produite en général au cours des premiers cycles de traitement avec un nadir situé entre le 21^e et le 28^e jour, la récupération étant rapide, en général en 1 à 2 semaines. Il n'existe pas d'indice de myélosuppression cumulée.

En association avec la radiothérapie, les effets indésirables suivants étaient très fréquents: alopecie (72%), fatigue (71%), nausées (57%), vomissements (37%), anorexie (32%), céphalées (30%, degré 3: 5%), constipation (30%), éruption (26%), convulsions (13%, degré 3: 6%), diarrhée (13%), stomatite (13%), vision trouble (11%) et thrombocytopenie (10%, degré 3: 5%). L'hypokaliémie, l'élévation de la phosphatase alcaline, le statut épileptique, l'agitation, l'apathie, l'otite moyenne, l'hémorragie cérébrale, la réaction de photosensibilité, l'impuissance, le flush, la coloration de la langue, la parosmie et la soif se sont manifestés fréquemment.

La liste suivante indique les effets indésirables rapportés sous témozolomide dans le cadre des études cliniques ou après la commercialisation. Les fréquences correspondent aux catégories suivantes: très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), occasionnels ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rares ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1000$), très rares ($< 1/10'000$). Les pourcentages sont précisés pour les effets indésirables très fréquents de la monothérapie par Témzolomide Devatis.

Infections et infestations

Fréquents: candidose orale, Herpes simplex, Herpes zoster, pharyngite, infection de plaies, otite moyenne.

Occasionnels: pneumonie, infections des voies aériennes supérieures, sinusite, bronchite, symptômes pseudogrippaux, infections à cytomégalovirus (CMV) primaires et réactivées et réactivation d'infections par le virus de l'hépatite B, y compris quelques cas mortels.

Rares: infections opportunistes, dont une pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PPC).

Très rares: pneumopathie interstitielle, pneumonite, fibrose pulmonaire.

Fréquence inconnue: encéphalite à virus Herpes simplex, dans quelques cas avec issue fatale.

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)

Très rares: syndrome myélodysplasique (SMD) et affections secondaires malignes, dont leucémie.

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquents: thrombocytopenie (degré 3-4, 19%), neutropénie (degré 3-4, 17%), lymphocytopenie (49%).

Fréquents: anémie (degré 3-4), neutropénie fébrile, hémorragie.

Occasionnels: pancytopenie, leucopénie.

Très rares: anémie aplasique.

Affections du système immunitaire

Très rares: réactions allergiques, dont anaphylaxie, angio-œdème.

Affections endocriniennes

Occasionnels: syndrome cushingoïde, diabète insipide.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Très fréquents: anorexie (11%).

Fréquents: perte pondérale, hypokaliémie.

Occasionnels: hyperglycémie, augmentation pondérale.

Affections psychiatriques

Fréquents: angoisse, dépression, labilité émotionnelle, insomnie, agitation, apathie.

Occasionnels: hallucinations, troubles comportementaux, amnésie, altération des facultés cognitives.

Affections du système nerveux

Très fréquents: céphalées (14%), convulsions (13%).

Fréquents: torpeur, troubles du langage, dysphasie, aphasie, troubles de l'équilibre, troubles de la concentration, troubles de la mémoire, confusion, désorientation, neuropathie, somnolence, vertiges, paresthésie, anomalie de l'acuité gustative, parosmie, trémor, hémiparésie, neuropathie périphérique, statut épileptique, hémorragies cérébrales.

Occasionnels: ataxie, coordination anormale, troubles extrapyramidaux, démarche anormale, hyperesthésie, hémiplégie, trouble sensoriel.

Affections oculaires

Fréquents: vision trouble, diplopie, perte du champ visuel.

Occasionnels: douleurs oculaires, sécheresse oculaire, acuité visuelle réduite.

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Fréquents: troubles auditifs, acouphènes.

Occasionnels: maux d'oreilles, surdité, vertiges.

Affections cardiaques et vasculaires

Fréquents: œdèmes, saignement, thrombose veineuse profonde, flush.

Occasionnels: palpitations, hypertension, embolie pulmonaire.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: toux, dyspnée.

Occasionnels: nez bouché.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausées (43%), vomissements (36%), constipation (16%).

Fréquents: diarrhée, douleurs abdominales, dyspepsie, dysphagie, stomatite, sécheresse buccale, coloration de la langue.

Occasionnels: ballonnements, incontinence anale, gastro-entérite, hémorroïdes, affections dentaires.

Affections hépatobiliaires

Fréquents: élévations des transaminases, élévation de la phosphatase alcaline.

Très rares: lésions hépatiques, y compris insuffisance hépatique mortelle (voir «Mises en garde et précautions»), hépatite, hyperbilirubinémie, cholestase.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquents: alopecie (jusqu'à 72%).

Fréquents: dermatite, prurit, pétéchies, peau sèche.

Occasionnels: pigmentation anormale, desquamation de la peau, érythème, transpiration accrue.

Très rares: urticaire, exanthème, érythrodermie, érythème multiforme, syndrome de Steven-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

Fréquence inconnue: réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS).

Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquents: arthralgie, myalgie, faiblesse musculaire, douleurs squelettiques.

Occasionnels: douleurs dorsales, myopathie.

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquents: incontinence urinaire, fréquence mictionnelle accrue.

Occasionnels: dysurie.

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquents: impuissance.

Occasionnels: aménorrhée, douleurs de la glande mammaire, ménorragie, saignements vaginaux, vaginite.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquents: fatigue (22%).

Fréquents: fièvre, asthénie, douleurs, frissons, malaise, lésions dues aux rayons, réaction de photosensibilité.

Occasionnels: détérioration de l'état général, rigidité, œdèmes faciaux.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

En cas de surdosage (posologies supérieures à la dose thérapeutique ou administration pendant plus de 5 jours), il faut s'attendre à une myélosuppression sévère, accompagnée ou non d'un tableau infectieux. Des myélosuppressions prolongées avec issue fatale ont été rapportées. En cas de surdosage, il est conseillé de procéder à une exploration des paramètres sanguins avec, si nécessaire, la mise en route de mesures générales adjuvantes.

Propriétés/Effets

Code ATC

L01AX03

Mécanisme d'action

Le témozolomide est un cytostatique alkylant ayant des propriétés anti-tumorales. Le principe actif de Témzolomide Devatis, le témozolomide, est un dérivé de l'imidazotétrazine. Cette prodrogue est rapidement transformée dans la circulation systémique, au pH physiologique, en principe actif, le MTIC (monométhyl-triazéno-imidazole-carboxamide).

L'effet cytotoxique du MTIC repose sur la méthylation de la guanine, principalement en position O⁶, et aussi partiellement en position N⁷.

Selon des données précliniques, la réponse au témozolomide est inversement proportionnelle au taux de la protéine impliquée dans la réparation de l'ADN O⁶-méthylguanine-ADN-méthyltransférase. La pertinence clinique de ces données n'a pas été analysée.

Pharmacodynamique

Non applicable.

Efficacité clinique

Les données cliniques concernant l'efficacité chez les patients atteints de glioblastome multiforme (indice de performance de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressif ou récidivant après chirurgie et radiothérapie, reposent sur deux études cliniques: une étude non contrôlée englobant 138 patients (29% ayant subi une chimiothérapie préalable) et une étude randomisée contrôlée comparant le témozolomide et la procarbazine englobant un total de 225 patients (67 % ayant subi une chimiothérapie à base de nitrosourée avant le traitement). Dans ces deux études, le critère primaire était le temps de survie sans progression de la maladie (PFS), progression définie par des examens par IRM et une aggravation neurologique. Dans l'étude non contrôlée, la médiane de survie sans progression était de 2,1 mois et la médiane de survie totale de 5,4 mois. Le taux de réponse objectif défini à partir des examens d'IRM était de 8%. Dans l'étude randomisée, la survie sans progression après 6 mois était significativement supérieure pour le témozolomide que pour la procarbazine (respectivement 21% et 8% - chi carré $p= 0,008$) avec une PFS médiane respectivement de 2,89 et de 1,88 mois (logrank $p= 0,0063$). La survie médiane était respectivement de 7,34 et de 5,66 mois pour le témozolomide et la procarbazine (logrank= 0,33). La proportion de patients survivants après 6 mois était significativement plus grande dans le groupe témozolomide (60%) que dans le groupe procarbazine (44%) (chi carré $p= 0,019$). Chez les patients ayant subi une chimiothérapie préalable, un bénéfice thérapeutique a été noté chez les patients présentant un KPS supérieur ou égal à 80. Pour l'indication des astrocytomes anaplasiques, il n'existe qu'une étude non randomisée englobant 162 patients (111 patients présentant un diagnostic histologique avéré), dans laquelle le taux de

réponse était de 64% et la médiane de la survie sans progression de la maladie était de 5,5 mois. A six mois, la survie sans progression de la maladie était de 49%.

Dans une étude randomisée, ouverte, comparative portant sur le traitement du glioblastome multiforme de degré IV, 573 patients ont été traités durant 3 à 4 semaines après opération ou biopsie diagnostique par le témozolomide à raison de 75 mg/m² par jour en association à une radiothérapie (60 Gy en 30 fractions) pendant 42 à 49 jours versus radiothérapie seule. Après une pause de 4 semaines, dans le bras de l'association du témozolomide, on a administré pendant 5 jours jusqu'à 6 cycles mensuels (150 mg/m² au cours du premier cycle, 200 mg/m² au cours des cycles suivants). L'âge moyen s'élevait (valeur médiane) à 56 ans. La prophylaxie contre la pneumonie à *Pneumocystis carinii* était obligatoire chez tous les patients suivant une radiothérapie en association avec le témozolomide. Au niveau de la survie globale, l'association présentait un avantage par rapport à la radiothérapie seule, avec 14,6 par rapport à 12,1 mois. Risque relatif 1,59 (IC à 95% 1,33-1,91; p<0,0001). Au cours de la survie sans progression, on a également enregistré un avantage significatif du traitement associé. Jusqu'à présent, on ne dispose pas d'informations relatives à la qualité de vie.

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale, le témozolomide est rapidement et complètement absorbé. Les pics de concentrations plasmatiques sont atteints après 0,5 à 1,5 heures. La C_{max} et l'AUC sont proportionnelles à la dose. Pour une administration de 200 mg/m², la C_{max} est de 13 µg/ml et l'AUC₀₋₂₄ de 35 µg × h/ml.

La clairance plasmatique, le volume de distribution et la demi-vie ne dépendent pas de la dose. Aucune accumulation après des administrations multiples.

L'administration de témozolomide avec l'alimentation a entraîné une baisse de la C_{max} et de l'AUC respectivement de 33% et 9%. La signification clinique de la modification de la C_{max} ne pouvant être exclue, Témzolomide Devatis doit être administré à distance de la prise de nourriture.

Dans les études cliniques, la prise de témozolomide s'est faite à jeun.

Distribution

Les concentrations plasmatiques augmentent en fonction de la dose. Le témozolomide présente une faible liaison aux protéines plasmatiques (10-20%); une interaction avec des substances très fortement liées aux protéines plasmatiques, n'est donc pas à craindre. Selon des études de PET menées chez l'être humain et des études précliniques, le témozolomide traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique et est présent dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). Chez l'homme, les concentrations se sont élevées à environ 30 % (sur la base de l'AUC du témozolomide) des concentrations plasmatiques. Ces données concordent avec les résultats d'expérimentations animales.

Métabolisme

Au pH physiologique, le témozolomide est hydrolysé en son métabolite actif, le monométhyl-triazénoimidazole carboxamide, MTIC. Cette transformation ne s'effectue pas par voie enzymo-métabolique, contrairement à ce qui se produit dans le cas de la dacarbazine, métabolisée et activée en MTIC dans le foie. Le MTIC est métabolisé en acide témozolomide ou en AIC inactif (5-aminoimidazole-4-carboxamide), qui est également un produit intermédiaire de la biosynthèse des purines. Le témozolomide et le MTIC sont faiblement métabolisés par voie enzymatique.

Élimination

Le témozolomide est essentiellement éliminé par les reins, avec une demi-vie d'élimination moyenne de 1,8 heures. Après administration orale, environ 5 à 10% de la dose peuvent être retrouvés dans l'urine sous forme inchangée au cours des 24 heures qui suivent, le reste est éliminé sous forme d'acide témozolomidique, de 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) ou de métabolites polaires non identifiés. Après administration orale de témozolomide marqué au ^{14}C , l'excrétion fécale moyenne du ^{14}C sur 7 jours correspondait à 0,8% de la dose administrée.

Cinétique pour certains groupes de patients

L'évaluation de la pharmacocinétique de population du témozolomide a montré que la clairance plasmatique du témozolomide n'est pas dépendante de l'âge, de la fonction rénale ou du statut de fumeur.

Au cours d'une étude pharmacocinétique séparée, les profils pharmacocinétiques plasmatiques des patients atteints d'un trouble faible à modéré de la fonction hépatique étaient comparables à ceux des patients dont la fonction hépatique était normale.

On ne dispose d'aucune expérience clinique en cas d'insuffisance rénale et d'insuffisance hépatique grave.

Enfants: à dose comparable, les enfants ont une AUC supérieure à celle des adultes.

Données précliniques

Le témozolomide présente une plus forte toxicité chez le rat et le chien que chez l'être humain et la posologie clinique correspond à peu près à la dose létale minimale chez le rat et le chien. Une diminution dépendante de la dose du nombre de leucocytes et de thrombocytes semble être un indicateur sensible de toxicité. Des études de toxicité sur un seul cycle (administration pendant 5 jours, période sans traitement de 23 jours) ainsi que des études de toxicité sur trois et six cycles ont été réalisées chez le rat et le chien. Les principaux organes cibles de la toxicité étaient la moelle osseuse, le système lymphoréticulaire, les testicules et le tractus gastrointestinal; à des doses plus élevées, fatales chez 60% à 100% des rats et des chiens testés, une dégénérescence rétinienne est survenue. La plupart des effets toxiques ont présenté des signes de réversibilité, à l'exception des effets secondaires sur la faculté de reproduction masculine et la dégénérescence rétinienne.

Cependant, comme les doses ayant occasionné une dégénérescence rétinienne étaient situées dans la fourchette posologique létale et qu'aucun effet comparable n'a été observé dans les études cliniques, aucune signification clinique n'a été accordée à ce résultat.

Le témozolomide est un alkylant embryotoxique, tératogène et génotoxique.

Une multitude de néoplasmes, dont un carcinome mammaire, un kératoacanthome cutané ainsi qu'un adénome basocellulaire, a été observée dans l'étude sur six cycles thérapeutiques chez le rat, tandis qu'aucune tumeur ni modification prénéoplasique n'a été décrite dans les études chez le chien. Les rats semblent être particulièrement sensibles aux effets oncogènes du témozolomide, les premières tumeurs survenant dans les trois mois suivant le début du traitement. Ce temps de latence est, même pour un alkylant, très court.

Les résultats des tests d'Ames/Salmonella ainsi que des tests d'aberrations chromosomiques sur les lymphocytes périphériques humains (HPBL) ont montré un effet mutagène.

Remarques particulières

Stabilité

Ce médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Ne pas conserver au-dessus de 30°C. Conserver dans l'emballage d'origine pour protéger le contenu de l'humidité. Conserver le récipient fermé.

Conserver hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Ne pas ouvrir les gélules. Si une gélule est endommagée, la poudre qu'elle contient ne doit pas entrer en contact avec la peau ou les muqueuses, ni être inhalée. En cas de contact avec la peau, laver la zone atteinte avec de l'eau; en cas de contact avec les yeux, rincer avec de l'eau.

Éliminer le médicament non utilisé ou les déchets en respectant les directives en vigueur.

Numéro d'autorisation

68606 (Swissmedic).

Présentation

Gélules à 5 mg: 5, 20 [A]

Gélules à 20 mg: 5, 20 [A]

Gélules à 100 mg: 5, 20 [A]

Gélules à 140 mg: 5, 20 [A]

Gélules à 180 mg: 5, 20 [A]

Gélules à 250 mg: 5, 20 [A]

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Décembre 2021.