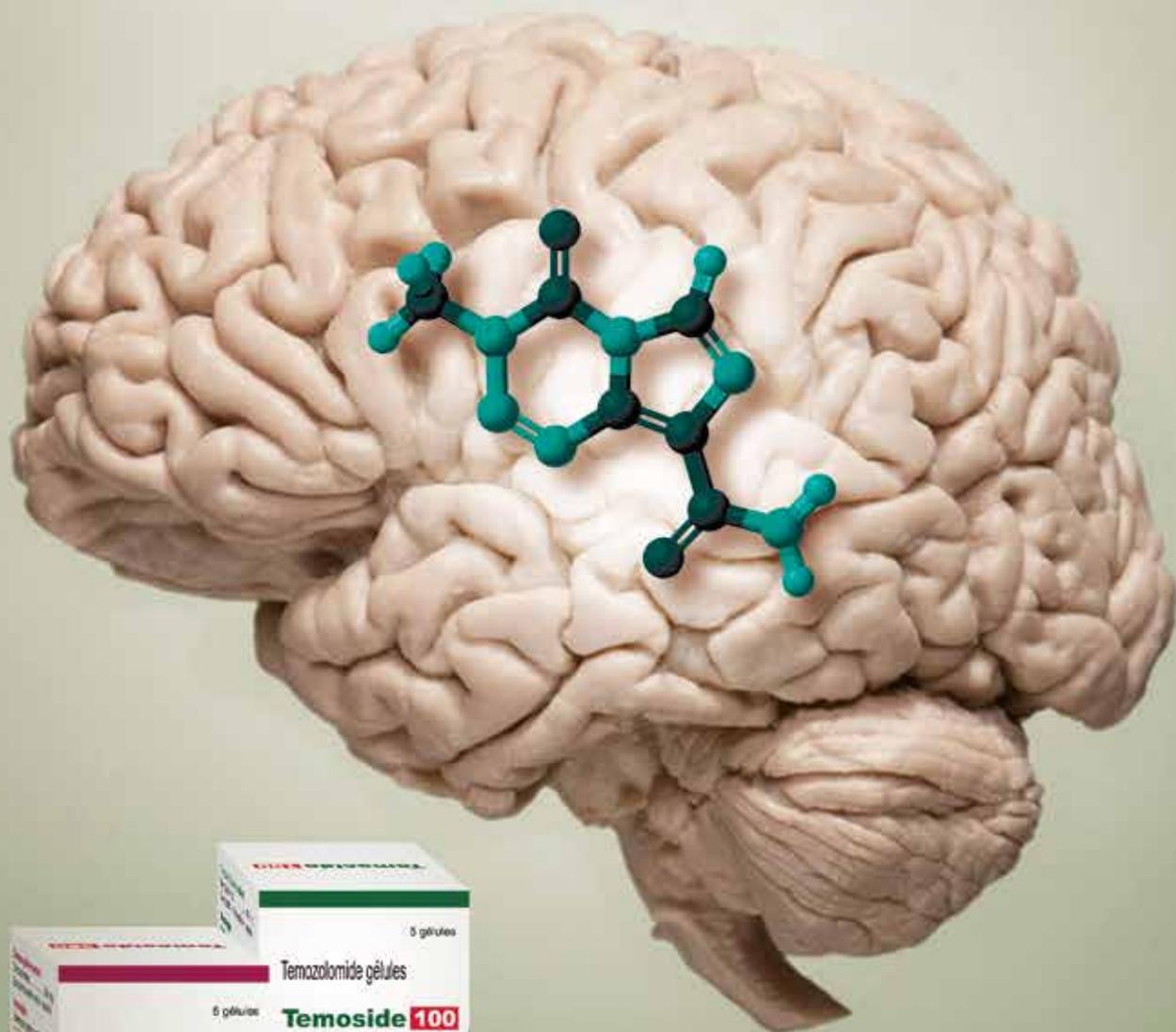


# TEMOSIDE

“une avancée  
dans le traitement des  
tumeurs cérébrales”



Cipla  
**ONCOLOGY**  
Cancer...Care...Commitment

**COMPOSITION:** Temocide 100 Chaque gélule contient: Témzolomide: 100 mg Temocide 250 Chaque gélule contient: Témzolomide 250 mg **Excipients communs:** lactose monohydraté, glycolate d'amidon sodique, dioxyde de silicose colloïdal, acide tartarique et acide stéarique. **Excipient à effet notoire:** lactose. **FORME et PRESENTATION:** Gélule boîte de 5. **DONNEES CLINIQUES: Indications thérapeutiques:** Les gélules Temocide sont indiquées, en association avec une radiothérapie, pour le traitement des patients adultes chez qui a été récemment diagnostiqué un glioblastome multiforme, puis ensuite, en traitement d'entretien. Les gélules Temocide sont indiquées pour le traitement des patients adultes présentant un astrocytome anaplasique réfractaire, c'est-à-dire ceux chez qui est observée une progression de la maladie sous traitement comportant nitrosouree et procarbazine. **Posologie et mode d'administration:** La posologie du Temocide doit être ajustée en fonction du point le plus bas de la numération des neutrophiles et des plaquettes dans le cycle précédent, et de la numération des neutrophiles et des plaquettes au moment du début du cycle suivant. Pour le calcul de la posologie du Temocide, basé sur la surface corporelle voir le tableau 4. **Patients chez qui a été récemment diagnostiqué un gliome de grade élevé: Phase associée:** Temocide est administré par voie orale à raison de 75 mg/m<sup>2</sup> par jour pendant 42 jours, en parallèle avec une radiothérapie localisée (60Gy administrés en 30 fractions) suivie par une dose d'entretien de Temocide pendant 6 cycles. La radiothérapie ciblée doit inclure le lit de la tumeur ou le site de résection avec une marge de 2 à 3 cm. La réduction de la posologie n'est pas recommandée pendant la phase de traitement associé, cependant l'interruption ou l'arrêt peut se faire en fonction de la toxicité. La posologie du Temocide doit être suivie pendant les 42 jours du traitement associé et jusqu'à 49 jours si toutes les conditions suivantes sont remplies: - numération des neutrophiles  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  - numération des plaquettes  $\geq 100 \times 10^9/L$  - critères communs de toxicité (CCT) non hématologique  $\leq$  grade 1 (sauf pour alopecie, nausées et vomissements). Pendant le traitement, une numération sanguine complète doit être pratiquée chaque semaine. L'administration de témzolomide doit être suspendue ou arrêtée durant la phase de traitement associé, en fonction des critères de toxicité hématologiques et non-hématologiques. La prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* est requise pendant l'administration associée de Temocide et de radiothérapie et doit être poursuivie chez les patients développant une lymphocytopenie jusqu'à guérison de celle-ci (indice CCT  $< 1$ ). **Phase d'entretien pendant le premier cycle:** Quatre semaines après achèvement de la phase Temocide + radiothérapie (RT), Temocide est administré pour un traitement d'entretien de 6 cycles supplémentaires. La posologie pendant le cycle 1 (d'entretien) est de 150 mg/m<sup>2</sup>, une fois par jour, pendant 5 jours, suivis de 23 jours sans traitement. **Cycles 2 à 6:** Au commencement du cycle 2, la posologie est portée à 200 mg/m<sup>2</sup>, si - les CCT non hématologiques, pendant le premier cycle, sont  $\leq$  grade 2 (sauf pour alopecie, nausées et vomissements), - la numération totale des neutrophiles (NTN) est  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  - la numération des plaquettes est  $\geq 100 \times 10^9/L$ . La posologie reste à 200 mg/m<sup>2</sup> par jour pour les 5 premiers jours de chaque cycle suivant, sauf si une toxicité survient. Si la posologie n'a pas été augmentée au cycle 2, l'augmentation ne doit pas être faite lors des cycles suivants. **Réduction de la posologie ou arrêt pendant la phase d'entretien:** La réduction de la posologie ou l'arrêt du traitement pendant la phase d'entretien doit être conduite selon les tableaux 2 et 3. Pendant le traitement, une analyse sanguine complète doit être réalisée le Jour 22 (21 jours après la première dose de Temocide) ou dans les 48 h de ce jour, puis chaque semaine jusqu'à ce que la NTN soit supérieure à  $1,5 \times 10^9/L$  et que la numération plaquettaire excède  $100 \times 10^9/L$  (100 000/ $\mu$ L). Le cycle suivant de Temocide ne doit pas être commencé avant que la NTN et la numération plaquettaire dépassent ces niveaux. La réduction de la posologie pendant le cycle suivant doit être basée sur la plus basse numération sanguine et la plus grave toxicité non hématologique observée durant le cycle précédent. La réduction de la posologie ou l'arrêt pendant la phase d'entretien doit être appliqué selon les tableaux 2 et 3. **Tableau 2: Posologie du témzolomide pour le traitement d'entretien. Patients avec astrocytome anaplasique réfractaire:** Pour les adultes, la posologie initiale est de 150 mg/m<sup>2</sup> par voie orale, une fois par jour pendant 5 jours consécutifs, par cycle de traitement de 28 jours. Pour les patients adultes, si à la fois le point le plus bas de la numération sanguine le jour du traitement (Jour 29, Jour 1 du cycle suivant) et la numération totale des neutrophiles (NTN) sont  $\geq 1,5 \times 10^9/L$  (1 500/ $\mu$ L) et que à la fois le point le plus bas de la numération sanguine le Jour 29, Jour 1 du cycle suivant et la numération des plaquettes, sont  $\geq 100 \times 10^9/L$  (100 000/ $\mu$ L), la posologie, du Temocide peut être augmentée à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour pour 5 jours de traitement consécutifs par cycle de 28 jours de traitement. Pendant le traitement une numération sanguine complète doit être réalisée le Jour 22 (21 jours après la première dose) ou dans les 48 heures de ce jour puis chaque semaine jusqu'à ce que NTN soit supérieur à  $1,5 \times 10^9/L$  (1 500/ $\mu$ L) et que la numération plaquettaire dépasse  $100 \times 10^9/L$  (100 000/ $\mu$ L). Le cycle suivant de Temocide ne doit pas être commencé tant que la NTN et la numération plaquettaire ne dépassent pas ces niveaux. Si la NTN est  $< 1,0 \times 10^9/L$  (1 000/ $\mu$ L) ou si la numération plaquettaire est  $< 50 \times 10^9/L$  (50 000/ $\mu$ L) pendant un cycle, le cycle suivant doit être réduit de 50 mg/m<sup>2</sup> mais pas en dessous de 100 mg/m<sup>2</sup> qui est la plus basse posologie recommandée. Le traitement par Temocide peut être poursuivi tant que dure la progression de la maladie. Dans l'essai clinique, le traitement peut être continué pendant un maximum de deux ans, mais la durée optimale du traitement est inconnue. **Tableau 4: Calcul de la posologie journalière selon la surface corporelle.** L'absorption est influencée par l'alimentation et la cohérence à l'égard de la nourriture est recommandée. Il n'y a pas de restriction diététique avec le Temocide. Pour réduire nausées et vomissements, Temocide doit être administré l'estomac vide. L'administration à l'heure du coucher peut être recommandée. Une thérapie antiémétique peut être administrée avant ou après l'administration des gélules de Temocide. Les gélules de Temocide ne doivent pas être ouvertes ou mâchées. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau. **Contre indications:** Les gélules de Temocide sont contre indiquées chez les patients ayant une antécédente d'hypersensibilité à l'un de leurs composants. Temocide est aussi contre indiqué chez les patients ayant une antécédente d'hypersensibilité au DTIC (dacarbazine), les deux médicaments étant métabolisés en MTIC. **Mises en garde:** Des patients, traités par Temocide, peuvent souffrir de myélosuppression. Une numération complète des neutrophiles ( $\geq 1,5 \times 10^9/L$ ) et une numération plaquettaire ( $\geq 100 \times 10^9/L$ ) doivent être réalisées. Une analyse sanguine complète doit être faite le Jour 22 (21 jours après la première administration) ou dans les 48 h de ce jour, et chaque semaine jusqu'à ce que la numération totale des neutrophiles soit supérieure à  $1,5 \times 10^9/L$  et que la numération plaquettaire excède  $100 \times 10^9/L$ . Les patients âgés et les femmes ont montré, dans les essais cliniques, un plus haut risque de développement d'une myélosuppression. De très rares cas de syndrome myéloplasastique et de cancers secondaires, incluant une leucémie myéloïde, ont également été observés. Pour le traitement des glioblastomes récemment diagnostiqués, la prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis carinii* (PPC) est requise pendant les 42 jours du traitement, pour tous les patients recevant en même temps Temocide et radiothérapie. Il peut y avoir un plus grand risque de PPC lorsque le témzolomide est administré pendant une période prolongée. Toutefois, tous les patients recevant le témzolomide, particulièrement les patients recevant des stéroïdes, doivent être surveillés de près en ce qui concerne la PPC, indépendamment du traitement. **Précautions d'emploi:** **Patients atteints de grave insuffisance hépatique ou rénale.** La précaution s'impose lorsque les gélules de Temocide sont administrées à des patients atteints de grave insuffisance hépatique ou rénale. **Patients âgés.** Les études cliniques de témzolomide ne comprennent pas un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus, afin de déterminer s'ils répondent au traitement différemment des sujets plus jeunes. Une autre expérimentation clinique ne rapporte pas de différence dans les réponses entre les personnes âgées et les plus jeunes. Il faut user de prudence lors du traitement des personnes âgées. Dans l'étude de l'astrocytome anaplasique, les patients de 70 ans ou plus ont une incidence plus élevée de neutropénie d'indice 4 et de thrombocytopénie d'indice 4 (respectivement 2/8, de 25%,  $p=0,31$  et 2/10 de 20%,  $p=0,09$ ) dans le premier cycle de traitement que les patients de moins de 70 ans. Chez les patients chez qui un glioblastome multiforme a été récemment diagnostiqué, le profil des effets indésirables chez les personnes âgées a été similaire à celui observé chez les patients plus jeunes ( $< 65$  ans). **Tests de laboratoire** Lors de traitement concomitant avec radiothérapie, une numération sanguine complète doit être faite chaque semaine. Pour les cycles de traitement de 28 jours, une numération sanguine complète doit être faite le Jour 22 (21 jours après le début du traitement). La numération sanguine doit être réalisée chaque semaine, jusqu'au rétablissement, si les neutrophiles tombent en dessous de  $1,5 \times 10^9/L$  et les plaquettes sous  $100 \times 10^9/L$ . **Pédiatrie.** L'efficacité du Temocide n'a pas été démontrée chez les enfants. **Interactions médicamenteuses.** Dans une étude à doses multiples, l'administration de Temocide avec ranitidine n'a pas modifié les valeurs de la  $C_{max}$  et de l'AUC du témzolomide ou du MTIC. Une analyse de la population indique que l'administration d'acide valproïque diminue la clairance du témzolomide d'environ 5%. Une analyse de la population n'a pas réussi à démontrer une quelconque influence résultant de la co-administration de dexaméthazone, prochlorperazine, phénytoïne, carbamazépine, ondansétron, antagonistes des récepteurs H2 ou de phénobarbital sur la clairance de témzolomide administré par voie orale. **Grossesse et allaitement: Grossesse Catégorie D:** Le témzolomide peut causer des dommages au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Les femmes potentiellement fécondes doivent être informées d'avoir à éviter de devenir enceintes pendant le traitement par les gélules Temocide. La présence éventuelle de ce médicament dans le lait maternel n'a pas été étudiée. De nombreux médicaments étant excrétés dans le lait maternel et du fait de graves effets indésirables potentiels pour les nourissons, les patientes recevant un traitement par Temocide, doivent cesser l'allaitement. **Effets indésirables.** Nausées et vomissements sont les effets indésirables les plus fréquents, associés au Temocide. La myélosuppression non cumulative est la toxicité limitant la posologie. Les patients doivent être évalués périodiquement par leur médecin pour le suivi de leur numération sanguine. Les autres effets indésirables les plus fréquemment rapportés par les patients recevant du Temocide sont: fatigue, constipation, et maux de tête. **Surdosage:** Des posologies de 500, 750, 1 000, et 1 250 mg/m<sup>2</sup> (posologie totale par cycle de 5 jours) ont été évaluées cliniquement sur des patients. La toxicité hématologique a été la cause de la limitation de la posologie et a été observée aux différentes posologies, mais elle peut être plus grave lors de l'administration d'une posologie plus élevée. Une surdose de 2 000 mg par jour, pendant 5 jours, a été prise par un patient et les effets indésirables rapportés ont été pancytopenie, fièvre, détérioration de plusieurs organes, et décès. Il existe des rapports sur des patients ayant pris plus de 5 jours de traitement (jusqu'à 64 jours) et ayant souffert d'effets indésirables incluant suppression médullaire grave et prolongée dans certains cas, ainsi que sur des infections conduisant au décès. Dans le cas d'un surdosage, une évaluation hématologique est nécessaire. Des mesures de soutien doivent être apportées pour autant que nécessaire. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES: Propriétés pharmacodynamiques Description:** Les gélules de Temocide pour administration par voie orale contiennent du témzolomide, un dérivé de l'imidazotétrazine. Le nom chimique du témzolomide est 3,4-dihydro-3-méthyl-4-oxoimidazo [5,1-d]-as-tétrazine-8-carboxamide. Le précurseur, témzolomide est rapidement hydrolysé en produit actif, 5-(3-méthyltriazén-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC) en milieu à pH neutre ou alcalin. L'hydrolyse étant plus rapide en milieu à pH alcalin. **Mécanisme d'action:** Le témzolomide n'est pas directement actif, mais subit une rapide conversion non enzymatique à pH physiologique en son composé actif, le MTIC. La cytotoxicité du MTIC pourrait être principalement due à l'alkylation (méthylation) (méthylation) survenant essentiellement sur les positions O6 et N7 de la guanine. **Propriétés pharmacocinétiques.** Le témzolomide est rapidement et complètement absorbé après administration orale, les concentrations plasmatiques maximales se produisant en 1 heure. L'alimentation réduit le taux et l'importance de l'absorption du témzolomide. La moyenne de la concentration plasmatique maximale et l'AUC diminuent respectivement de 32% et de 9%, et le T<sub>max</sub> est augmenté de 2 fois (de 1,1 heure à 2,25 heures) lorsque le témzolomide est administré après un petit déjeuner très riche en matières grasses. Le témzolomide est rapidement éliminé, sa demi-vie moyenne d'élimination étant de 1,8 heure et montre une cinétique linéaire, au-delà des doses thérapeutiques. Le témzolomide a un volume apparent moyen de distribution de 0,4 L/kg (% CV = 13%). Il est faiblement lié aux protéines plasmatiques humaines, le pourcentage moyen lié au produit étant de 15%. **Métabolisme et élimination.** Le témzolomide est spontanément hydrolysé à pH physiologique en ses dérivés actifs 3-méthyl-triazén-1-yl)imidazole-4-carboxamide (MTIC) et en ses dérivés acides. Le MTIC est ensuite hydrolysé en 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC) qui est connu pour être un intermédiaire dans la biosynthèse de la purine et de l'acide nucléique, ainsi que de la méthylhydrazine qui serait le composé actif des produits alkylés. Les enzymes du cytochrome P450 jouent un rôle mineur dans le métabolisme du témzolomide et du MTIC. Par rapport à l'AUC du témzolomide, l'exposition au MTIC et à l'AIC est de 2,4% et 23% respectivement. Environ 38% de la dose totale de témzolomide radioactive administrée sont retrouvés dans les 7 jours: 37,7% dans les urines et 0,8% dans les fèces. La majorité de la radioactivité retrouvée dans l'urine l'est sous forme de témzolomide inchangé (5,6%), AIC (12%), métabolite acide du témzolomide (2,3%) et un métabolite poaire non identifié (17%). La clairance globale du témzolomide est d'environ 5,5 L/heure/m<sup>2</sup>. **Populations particulières: Age:** Analyse pharmacocinétique montre que l'âge (fourchette 19-78 ans) est sans influence sur la pharmacocinétique du témzolomide. **Sexe:** une analyse pharmacocinétique de la population montre que la clairance chez les femmes est inférieure d'environ 5% (ajustée selon la surface corporelle) à celle du témzolomide mesurée chez les hommes. L'incidence des neutropénies de grade 4 et des thrombocytopénies est plus élevée, dans le premier cycle, chez les femmes que chez les hommes. **Race:** l'effet de la race sur la pharmacocinétique du témzolomide n'a pas été étudié. **Tabagisme:** Une analyse pharmacocinétique de la population montre que la clairance orale du témzolomide est similaire chez les fumeurs et les non-fumeurs. **Clairance de la créatinine:** Une analyse pharmacocinétique de la population montre que la clairance de la créatinine dans le champ des 36 à 130 mL/min/m<sup>2</sup> n'a pas d'effet sur la clairance du témzolomide, après administration orale. La pharmacocinétique du témzolomide n'a pas été étudiée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (Cl<sub>cr</sub>  $< 36$  mL/min/m<sup>2</sup>). Il convient d'être prudent lorsque les gélules de Temocide sont administrées à des patients présentant une insuffisance rénale grave. Le Temocide n'a pas été étudié chez des patients sous dialyse. **Patients insuffisants hépatiques:** Dans une étude pharmacocinétique, les paramètres pharmacocinétiques du témzolomide chez des patients présentant une insuffisance hépatique faible à modérée (Classe II de Child-Pugh), ont été similaires à ceux observés chez des patients ayant une fonction hépatique normale. La prudence s'impose lorsque le témzolomide est administré à des patients présentant une insuffisance hépatique importante. **Conservation.** Conserver à une température comprise entre 15°C et 30°C. LISTE I

D.E. ALGERIE N° Temocide 100 : 182/05 G 130/09

Temocide 250 : 182/05 G 131/09



**Cipla**  
**ONCOLOGY**  
Caring... Care... Commitment

Information médicale:  
Human Health Information (H.H.I.)  
Lot Krim Belkacem, lot 19, N°6, Dar El Beïda - Alger  
Tél.: 021 50 77 10 - Fax: 021 50 76 87  
E-mail: hhi@dznetwork.net