

N/Réf. : CIS : 62394025

**AVIS DE L'AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE
SUR LA FORTE PRESOMPTION D'EFFICACITE ET DE SECURITE DU MEDICAMENT**

« KIMOZO 40 mg/ml suspension buvable »

**DANS LE CADRE D'UNE DEMANDE D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE
EN APPLICATION DU 2^{ème} ALINEA DU III DE L'ARTICLE L. 5121-12 DU CODE DE LA SANTE PUBLIQUE**

Date du dépôt de la demande : 14/10/2021

Nom du demandeur : ORPHELIA PHARMA

Dénomination du médicament : KIMOZO 40 mg/ml, suspension buvable.

DCI/nom de code : Témzolomide

Indication(s) thérapeutique(s) revendiquée(s) :

Kimozo est indiqué dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction. Kimozo est également indiqué dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 12 mois et plus atteints d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches.

Avis de l'ANSM :

L'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament « KIMOZO 40 mg/ml, suspension buvable » dans les indications thérapeutiques :

« Kimozo est indiqué en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témzolomide sous forme de gélule et atteints :

- d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.
- d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches. »

La motivation scientifique du présent avis figure en annexe, de même que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et la notice validés par l'ANSM dans cette indication thérapeutique.

Date : 22/03/2022

Signature :

Dr Caroline SEMAILLE
Directrice générale adjointe
chargée des opérations

Annexe 1 : Motivation scientifique de l'avis de l'ANSM

Conformément aux dispositions combinées du 2ème alinéa du III de l'article L. 5121-12 et de l'article R. 5121-69 du code de la santé publique, lorsqu'elle porte sur un médicament mentionné au 1° du II de l'article L. 5121-12, la décision d'autorisation d'accès précoce est prise par la HAS après avis conforme de l'ANSM, attestant de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament dans l'indication considérée.

Il résulte de l'évaluation des données déposées par le demandeur que :

- **Au plan de la qualité pharmaceutique** : un avis favorable est proposé sur le plan de la qualité pharmaceutique. Le dossier soumis pour la demande d'accès précoce est conforme à celui déposé dans le cadre d'une demande d'essai clinique et déjà évalué par l'ANSM. La documentation concernant la substance active et le produit fini est de qualité satisfaisante pour une utilisation pédiatrique dans le contexte d'un accès précoce et selon les modalités d'utilisation préconisées dans l'information produit.
- **Au plan toxicologique/préclinique** : un avis favorable est proposé sur le plan de la toxicologie / préclinique. Le dossier soumis pour la demande d'accès précoce est conforme à la Brochure Investigateur déjà soumise et évaluée par l'ANSM dans le cadre d'une demande d'essai clinique. Les données toxicologiques/précliniques sont estimées suffisantes pour garantir la sécurité des patients et permettre une utilisation du médicament dans le cadre d'un accès précoce et selon les modalités d'utilisation préconisées dans l'information produit.
- **Au plan clinique** :

Besoin médical / nombre de patients estimés :

Le neuroblastome est une tumeur maligne des cellules de la crête neurale donnant naissance au système nerveux sympathique. Le neuroblastome représente environ 10 % des tumeurs solides de l'enfant de moins de 15 ans. Dans 90% des cas, le neuroblastome est diagnostiqué avant l'âge de 5 ans et l'âge médian lors du diagnostic est de 18 mois (London et al. 2005).

Le neuroblastome est une maladie rare, avec une incidence au niveau européen de 1,8 nouveau cas par an par million d'habitants, ce qui équivaut approximativement à 900 nouveaux cas de neuroblastomes diagnostiqués par an dans l'UE, dont 120 cas par an en France.

La forme la plus grave de neuroblastome, celui de haut risque, représente 40% de tous les cas de neuroblastomes. La survie à 5 ans des patients atteints de neuroblastome de haut risque est mauvaise, de l'ordre de 40 à 50%. L'incidence est estimée à 0,72 cas par million d'habitants, c'est-à-dire à environ 360 nouveaux cas par an dans l'UE. Parmi les patients atteints de neuroblastome de haut risque, environ 25% sont réfractaires à la chimiothérapie d'induction standard et environ la moitié des patients ayant reçu les différentes phases habituelles de traitement (induction, consolidation avec polychimiothérapie à hautes doses, greffe de cellules souches, radiothérapie et traitement d'entretien pour traiter toute maladie résiduelle) rechutent. La population cible de patients souffrant de neuroblastome réfractaire ou récidivant représente ainsi environ 60% des patients de haut risque, c'est-à-dire environ 220 cas par an dans l'UE et 30 patients par an en France.

En France, les seules molécules approuvées pour le traitement du neuroblastome sont le dinutuximab beta (QARZIBA), la vincristine et le cyclophosphamide. La vincristine et le cyclophosphamide font partie de la phase de polychimiothérapie d'induction (COJEC) dans le cadre du traitement du neuroblastome de haut risque et ne sont ni approuvés ni utilisés pour traiter la maladie réfractaire ou en rechute. QARZIBA possède deux indications: 1) le traitement d'entretien du neuroblastome de haut risque (phase de maintenance en association avec l'acide rétinoïque) qui ne concerne pas les patients réfractaires ou en rechute et 2) le traitement de patients ayant eu des antécédents de rechute ou de maladie réfractaire, à condition que la maladie active soit d'abord stabilisée par d'autres traitements, notamment la chimiothérapie. Par conséquent, QARZIBA n'est pas utilisé pour traiter les patients atteints de neuroblastome récidivant ou réfractaire et présentant une maladie active. En conclusion, il n'existe actuellement aucune thérapie approuvée pour le traitement du neuroblastome de haut risque en rechute ou réfractaire.

Les protocoles de traitement du neuroblastome réfractaire ou en rechute en vigueur (CCLG, 2015¹; Moreno, 2017²; NIH, 2019³; Parikh, 2015⁴) ainsi que les principales sociétés savantes telles que le SIOPEN (Société

1 CHILDREN'S CANCER AND LEUKAEMIA GROUP. Options for the Treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma, MARCH 2015, accessible at https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/CCLG_Relapsed_Progressive_High_Risk_Neuroblastoma_Guidelines_March_2015_FINAL.pdf 2015.

2 Moreno L, Rubie H, Varo A, et al. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: A meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(1):25-31.

3 NIH. PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Neuroblastoma Treatment. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Updated 06/04/2019. Available at: <https://www.cancer.gov/types/neuroblastoma/hp/neuroblastoma-treatment-pdq>. Accessed 06/13/2019. [PMID: 26389190]. 2019.

4 Parikh NS, Howard SC, Chantada G, et al. SIOP-PDQ adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low- and middle-income settings. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1305-1316.

Internationale d'Oncologie Pédiatrique – Europe- Neuroblastome) et le COG (Children's Oncology Group) supportent l'utilisation du témozolomide (TMZ) dans cette indication.

A ce jour, aucune formulation de TMZ adaptée à la population pédiatrique n'est encore approuvée en France. A noter que depuis 2015, une préparation hospitalière liquide de TMZ est réalisée par Gustave Roussy (GR) correspondant aux modalités d'administration de KIMOZO. La majorité des patients dernièrement traités à GR pour un neuroblastome ont reçu cette préparation hospitalière. Cette préparation n'est cependant pas disponible sur l'ensemble du territoire français et n'est pas encadrée par un protocole d'utilisation thérapeutique.

Rapport efficacité/effets indésirables :

Les données disponibles dans l'indication de la demande reposent sur des données d'efficacité et de sécurité d'emploi de TMZ sous forme de gélules (TEMODAL) issues de 6 études prospectives non comparatives^{5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12} et des résultats préliminaires d'un essai international de phase IIb multicentrique comparatif, randomisé, en ouvert actuellement en cours, évaluant TMZ ± irinotécan *versus* TMZ ± topotécan, avec ou sans bevacizumab ou dinutuximab bêta (BEACON – Moreno et al. 2019)¹³. Ces études ont testé TMZ en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotécan) chez un total de 316 patients pédiatriques atteints d'un neuroblastome de haut risque en rechute ou réfractaire à partir de 2,5 mois. Pour rappel, le TEMODAL dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne pour le traitement des adultes atteints d'un glioblastome multiforme nouvellement diagnostiqué en association avec la radiothérapie puis en monothérapie et pour le traitement des enfants à partir de 3 ans, des adolescents et adultes atteints d'un gliome malin récidivant. TEMODAL ne dispose donc pas d'une AMM dans le neuroblastome de haut risque ni d'une AMM pour des patients âgés de moins de 3 ans.

A l'appui de cette demande d'accès précoce, ont été également soumis les résultats de 5 études cliniques ayant inclus un total de 202 patients atteints d'un neuroblastome traités par du TMZ, gélules en association avec de l'irinotécan et d'autres produits tels que le temsirolimus, l'alisertib, le bevacizumab, le carboplatine ou encore l'anticorps monoclonal anti-GD2 dinutuximab bêta. Les résultats de ces études ne seront pas décrits dans le présent avis car considérés comme exploratoires et insuffisants pour présumer d'un rapport bénéfice/risque favorable pour le TMZ en association à l'un de ces produits. Dans ce contexte l'indication en association est donc restreinte à la combinaison aux inhibiteurs spécifiques de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotécan).

L'analyse des résultats d'efficacité indique que la majorité des patients ont pu bénéficier d'un traitement par TMZ, seul ou en association, avec un bénéfice clinique (incluant les cas de réponses complètes, réponses partielles, réponses mixtes, réponses mineures, maladies stables) supérieur à 50 % et des résultats d'ORR (incluant les réponses complètes et les réponses partielles) variables mais encourageants avec des taux de réponse allant jusqu'à 24% (TMZ monothérapie – BEACON), 38% (TMZ en association au topotécan – Rubie et al. 2010) et 15% des patients (TMZ en association à l'irinotécan – Bagatell et al. 2011). A noter qu'à ce stade, les résultats publiés de l'étude BEACON¹⁴ ne permettent pas de conclure à la supériorité du protocole TEMIRI (TMZ + irinotécan) ou TOTEM (TMZ + topotécan) par rapport à TMZ en monothérapie. Il n'existe pas non plus de données de la littérature permettant de conclure à la supériorité d'une des combinaisons. Le choix des modalités d'administration (monothérapie ou TEMIRI ou TOTEM) devrait se faire lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire au vu du profil du patient, des résultats actuellement disponibles et dans l'attente de la publication des résultats finaux de l'étude BEACON, seule étude actuellement en cours pouvant démontrer le bénéfice d'un des schémas thérapeutiques sur l'autre.

Les données d'une étude multicentrique rétrospective menée par Gustave Roussy (GR) en France (RETROTMZ, ORP-TMZ-4) incluant 196 patients pédiatriques atteints d'un neuroblastome supportent ces données et indiquent que 84 % des patients réfractaires (47/56 – données manquantes pour 11 patients réfractaires) et 73% des patients récidivants (69/95 – données manquantes pour 34 patients en rechute) ont bénéficié d'une thérapie par TMZ gélule ou préparation magistrale, seul ou en association (réponse complète, partielle, mineure ou stabilisation). Les biais méthodologiques de cette étude ne permettent cependant pas de conclure à une efficacité

5 Rubie H, Chisholm J, Defachelles AS, et al. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint Societe Francaise des Cancers de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group-New Agents Group Study. J Clin Oncol. 2006;24(33):5259-5264.

6 De Sio L, Milano GM, Castellano A, et al. Temozolomide in resistant or relapsed pediatric solid tumors. Pediatr Blood Cancer. 2006;47(1):30-36.

7 Wagner L. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients. Clinical Cancer Research. 2004;10:840-848.

8 Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. J Clin Oncol. 2006;24(33):5271-5276.

9 Wagner LM, Villablanca JG, Stewart CF, et al. Phase I trial of oral irinotecan and temozolomide for children with relapsed high-risk neuroblastoma: a new approach to neuroblastoma therapy consortium study. J Clin Oncol. 2009;27(8):1290-1296.

10 Bagatell R, London WB, Wagner LM, et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. J Clin Oncol. 2011;29(2):208-213.

11 Rubie H, Georger B, Frappaz D, et al. Phase I study of topotecan in combination with temozolomide (TOTEM) in relapsed or refractory paediatric solid tumours. Eur J Cancer. 2010;46(15):2763-2770.

12 Di Giannatale A, Dias-Gasteller N, Devos A, et al. Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma: a European Innovative Therapies for Children with Cancer-SIOPE-Neuroblastoma study. Eur J Cancer. 2014;50(1):170-177.

13 Moreno L, Moroz V, Owens C, et al. Temozolomide versus irinotecan-temozolomide for children with relapsed and refractory high risk neuroblastoma (RR-HRNB): Results of the BEACON-Neuroblastoma randomized phase 2 trial—A European Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) - International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN) trial. Journal of Clinical Oncology. 2019;37(15, suppl):10001-10001.

14 K Wheatley et al. 2020 Randomized comparisons of bevacizumab (B) and irinotecan (I), added to temozolomide (T), in children with relapsed or refractory high-risk neuroblastoma (RR-HRNB): First survival results of the ITCC-SIOPEN BEACON-Neuroblastoma phase II trial.

supérieure d'un schéma d'administration par rapport à un autre. Les résultats finaux de l'étude BEACON sont attendus.

Une analyse de tolérance du TMZ issue des essais cliniques publiés et de l'étude rétrospective ORP-TMZ-4 a montré un profil de tolérance chez les enfants de 0,2 à 18 ans atteints de neuroblastome de haut risque réfractaire ou en rechute comparable à celui déjà établi chez l'adulte et l'enfant à partir de 3 ans dans la prise en charge des tumeurs cérébrales malignes primitives. Le profil de sécurité de KIMOZO, suspension buvable est attendu similaire à celui du médicament de référence TEMODAL, gélule dans la prise en charge des tumeurs cérébrales malignes primitives.

Une étude de pharmacocinétique (PK) chez l'enfant (TEMOkids, ORP-TMZ-1b) est en cours dont l'objectif principal est d'évaluer les paramètres PK de la suspension de KIMOZO et encourage notamment au recueil de données d'acceptabilité/de qualité de vie de la suspension KIMOZO chez l'enfant (critère de jugement secondaire).

Les données cliniques soumises en support de cette demande d'AAP sont basées essentiellement sur des études cliniques menées avec la forme gélule et les données cliniques avec la forme liquide en suspension buvable KIMOZO sont limitées à ce jour.

L'ANSM souligne l'importance d'avoir à disposition les données de l'étude ORP-TMZ-1-a actuellement en cours, ayant comme objectif principal de démontrer la bioéquivalence entre la forme gélule de TMZ et la forme liquide en suspension buvable KIMOZO chez l'adulte pour préjuger du rapport efficacité/effet indésirable du produit étudié dans le cadre de cette AAP dans la population pédiatrique. En effet, le CHMP a précisé qu'une exonération d'études de BE entre les deux formes pharmaceutiques (gélule vs suspension buvable) n'est pas envisageable du fait de la possibilité d'absorption buccale pour la forme en suspension buccale.

L'ANSM a bien reçu le résumé de l'étude de bioéquivalence ORP-TMZ-1a chez les adultes, ayant comme objectif principal de démontrer la bioéquivalence entre la forme gélule de TMZ et la forme liquide en suspension buvable KIMOZO chez l'adulte et a bien noté que le rapport complet ne sera disponible que plus tard.

Ce résumé inclut le design de l'étude, les temps théoriques de prélèvements sanguins, la gamme d'étalonnage, la stabilité long terme de la méthode bioanalytique, les réanalyses d'échantillons aléatoires (Incurred sample reanalysis ISR), et un résumé des données PK et analyses statistiques sans mises à disposition de valeurs individuelles. Les résultats pour les intervalles de confiance à 90% des C_{max} et AUCs sont bien compris dans les critères d'acceptation de 80 à 125%.

Au vu de ce résumé d'étude de pharmacocinétique, et sous réserve de l'évaluation des rapports complets de l'étude de bioéquivalence, de la validation de la méthode bioanalytique (pré-étude), et de la bioanalyse (spécifique de l'étude), pour conclure à une BE complètement démontrée, il peut être accepté que les formulations gélule et suspension buccale ont des profils PK suffisamment similaires pour attester de la présomption d'efficacité (Cf. infra).

L'ANSM souligne l'importance de la réalisation d'une étude de pharmacocinétique (PK) en cours chez l'enfant (TEMOkids/ ORP-TMZ-1b) dont l'objectif principal est d'évaluer les paramètres PK de la suspension de KIMOZO et de recueillir des données d'acceptabilité/de qualité de vie chez l'enfant (critère de jugement secondaire).

L'ANSM souligne que la spécialité KIMOZO 40 mg/ml, suspension buvable, est adaptée à l'enfant et devrait être réservée à la tranche d'âge 12 mois – 6 ans comme recommandé par le Comité des médicaments pédiatriques de l'EMA (PDCO) (EMA/PDCO/381728/2014, 25 September 2014, Draft inventory of paediatric therapeutic needs, Pediatric oncology, section 4. Therapeutic needs for improving dosing recommendations for young patients) et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler la gélule.

Compte tenu de ce qui précède, l'ANSM atteste de la forte présomption d'efficacité et de sécurité du médicament KIMOZO 40 mg/ml, suspension buvable, dans l'indication précitée.

Annexe 2 : RCP, étiquetage, notice

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kimozo 40 mg/ml, suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de Kimozo contient 20 ml de suspension buvable à 40 mg/ml, soit 800 mg de témozolomide.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 1 mg/ml de benzoate de sodium (E211).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension buvable.

Suspension homogène blanche à légèrement rosée ou beige.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Kimozo est indiqué en monothérapie ou en association à un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (irinotécan ou topotecan) dans le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 6 ans et chez les patients âgés de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témozolomide sous forme de gélule et atteints :

- d'un neuroblastome à haut risque réfractaire ou présentant une réponse insuffisante à la chimiothérapie d'induction.
- d'un neuroblastome à haut risque récidivant après une réponse au moins partielle à la chimiothérapie d'induction suivie d'un traitement myéloablatif et d'une greffe de cellules souches.

(Se référer à la rubrique 5.1)

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Kimozo doit uniquement être prescrit par des médecins qui ont l'expérience de médicaments anticancéreux en pédiatrie.

Un traitement antiémétique peut être administré (voir rubrique 4.4).

Enfants et adolescents (≥ 1 an)

Traitement en monothérapie

Un cycle de traitement en monothérapie dure 28 jours. Kimozo est administré par voie orale à la dose de 150 mg/m² de surface corporelle une fois par jour pendant les 5 premiers jours du premier cycle puis le traitement est arrêté pendant les 23 jours suivants (total de 28 jours). La dose est augmentée lors du second cycle et pour les cycles suivants à 200 mg/m² de surface corporelle s'il n'y a pas de toxicité hématologique sévère (à savoir taux de polynucléaires neutrophiles (PNN) < 0,75 x 10⁹/l et taux de plaquettes < 75 x 10⁹/l, ou pour les patients avec atteinte de la moelle osseuse confirmée, PNN < 0,50 x 10⁹/l et plaquettes < 50 x 10⁹/l), et si aucune toxicité non hématologique pour le cycle 1 est de Grade ≥3 selon la classification « Common Toxicity Criteria », avant l'administration du cycle suivant. Si la dose n'est pas augmentée au cycle 2, l'augmentation ne doit pas être effectuée aux cycles suivants. Une fois augmentée, la dose demeure à 200 mg/m² par jour pour les 5 premiers jours de chaque cycle suivant à moins qu'une toxicité apparaisse. Les diminutions de dose et les arrêts de traitement doivent être effectués selon les tableaux 1 et 2.

Pendant le traitement, plusieurs bilans biologiques pourront être effectués, dont au moins une numération de la formule sanguine à réaliser dans les 3 jours précédant l'initiation du cycle suivant

(entre le 25^{ème} et le 28^{ème} jour après la première dose de témozolomide). En fonction des résultats biologiques, le nouveau cycle peut être initié à la date prévue ou retardé, la dose peut être réduite ou encore l'administration du témozolomide interrompue selon le tableau 2.

Tableau 1. Différents niveaux de dose de témozolomide pour le traitement en monothérapie

Niveau de dose	Dose de témozolomide (mg/m ² /jour)	Remarques
0	100	Diminution pour toxicité antérieure
1	150	Dose pendant le cycle 1 / Diminution pour toxicité à la dose 2
2	200	Dose post cycle 1 en l'absence de toxicité

Tableau 2. Diminution de dose de témozolomide ou arrêt pendant le traitement en monothérapie

Toxicité	Allongement du cycle en cours	Modification de la dose à la première occurrence	Modification de la dose à la seconde occurrence
Toxicité hématologique			
- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a, b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} ces valeurs étant normalisées au J28 après début du cycle	Non	Pas d'adaptation de dose	Pas d'adaptation de dose
- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a, b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} ces valeurs étant normalisées entre J29 et J35 après début du cycle	Oui	Pas d'adaptation de dose	Niveau de dose n-1
- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a, b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} ces valeurs étant normalisées entre J36 et J42 après début du cycle	Oui	Niveau de dose n-1	Niveau de dose n-2
- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a, b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} valeurs non normalisées à J43 après début du cycle	Arrêt du traitement		
Toxicité hépatique			
Elévation des transaminases sériques (ALAT, ASAT) Grade ≥ 3 revenue à Grade ≤ 1 au J28 après début du cycle	Non	Pas d'adaptation de dose	Pas d'adaptation de dose
Elévation des transaminases sériques (ALAT, ASAT) Grade ≥ 3 non revenue à Grade ≤ 1 au J28 après début du cycle	Non	Niveau de dose n-1	Arrêt du traitement
Autres toxicités			
Autre toxicité non hématologique de Grade ≥ 3 non revenue à Grade ≤ 2 au J28 après début du cycle	Non	Niveau de dose n-1	Arrêt du traitement

^a sans traitement de support (transfusion de plaquettes et/ou G-CSF) depuis au moins 3 jours

^b pour les patients avec atteinte de la moelle osseuse confirmée, les seuils non acceptables de toxicité pour PNN et plaquettes sont ramenées à <0,50 x 10⁹/l et à < 50 x 10⁹/l respectivement.

Traitement en association avec topotécan ou irinotécan

Des données sur l'utilisation du témozolomide en association avec un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase I (topotécan ou irinotécan) sont décrites à la rubrique 5.1. Les combinaisons avec

topotécan ou irinotécan nécessitent un ajustement de la dose de Kimozo et de la durée du cycle comme suit :

- Un cycle de traitement en association avec topotécan dure 28 jours. Kimozo est administré par voie orale à la dose de 150 mg/m² de surface corporelle une fois par jour pendant les 5 premiers jours de chaque cycle. Topotécan est administré par voie intraveineuse sur 30 minutes à la dose de 0,75 mg/m² de surface corporelle pendant les mêmes 5 premiers jours de chaque cycle, au moins 1 heure après l'administration du témozolomide. Puis le traitement est arrêté pendant les 23 jours suivants (total de 28 jours).
Les diminutions de dose de la polychimiothérapie et les arrêts de traitement doivent être effectués selon les tableaux 3 et 4 pour l'association témozolomide – topotécan.
- Un cycle de traitement en association avec irinotécan dure 21 jours. Kimozo est administré par voie orale à la dose de 100 mg/m² de surface corporelle une fois par jour pendant les 5 premiers jours de chaque cycle. Irinotécan est administré par voie intraveineuse sur 1 heure à la dose de 50 mg/m² de surface corporelle pendant les mêmes 5 premiers jours de chaque cycle, au moins 1 heure après l'administration du témozolomide. Puis le traitement est arrêté pendant les 16 jours suivants (total de 21 jours).
Les diminutions de dose de la polychimiothérapie et les arrêts de traitement doivent être effectués selon les tableaux 5 et 6 pour l'association témozolomide - irinotécan.

Pendant le traitement, plusieurs bilans biologiques pourront être effectués, dont au moins une numération de la formule sanguine à réaliser dans les 3 jours précédant l'initiation du cycle suivant (entre le 18^{ème} et le 21^{ème} jour de traitement après la première dose de témozolomide pour l'association témozolomide - Irinotécan et entre le 25^{ème} et le 28^{ème} jour après la première dose de témozolomide pour l'association témozolomide - topotécan). En fonction des résultats biologiques, le nouveau cycle peut être initié à la date prévue ou retardé, les doses peuvent être réduites ou encore l'administration du traitement interrompue selon le tableau 4 pour l'association témozolomide – topotécan et le tableau 6 pour l'association témozolomide - irinotécan.

Tableau 3. Différents niveaux de dose de témozolomide et de topotécan pour le traitement en association avec topotécan

Niveau de dose	Dose de témozolomide (mg/m ² /jour)	Dose de topotécan (mg/m ² /jour)	Remarques
0	150	0,75	Dose pendant le cycle 1
-1	120	0,50	Diminution pour toxicité à la dose 0
-2	90	0,25	Diminution pour toxicité à la dose -1

Tableau 4. Diminution de dose de témozolomide et de topotécan ou arrêt pendant le traitement en association avec topotécan

Toxicité	Allongement du cycle en cours	Modification de la dose à la première occurrence	Modification de la dose à la seconde occurrence
Toxicité hématologique			
- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} ces valeurs étant normalisées au J28 après début du cycle	Non	Pas d'adaptation de dose	Pas d'adaptation de dose
- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} ces valeurs étant normalisées entre J29 et J35 après début du cycle	Oui	Pas d'adaptation de dose	Témozolomide Niveau de dose -1
- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} ces valeurs étant normalisées entre J36 et J42 après début du cycle	Oui	Témozolomide et topotécan Niveaux de dose -1	Témozolomide et topotécan Niveaux de dose -2

- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} valeurs non normalisées à J43 après début du cycle	Arrêt du traitement		
Toxicité hépatique			
Elévation des transaminases sériques (ALAT, ASAT) Grade ≥3 revenue à Grade ≤ 1 au J28 après début du cycle	Non	Pas d'adaptation de dose	Pas d'adaptation de dose
Elévation des transaminases sériques (ALAT, ASAT) Grade ≥3 non revenue à Grade ≤ 1 au J28 après début du cycle	Non	Témozolomide Niveau de dose -1	Arrêt du traitement
Autres toxicités			
Autre toxicité non hématologique de Grade ≥3 non revenue à Grade ≤ 2 au J28 après début du cycle	Non	Témozolomide et topotécan Niveaux de dose -1	Arrêt du traitement

^a sans traitement de support (transfusion de plaquettes et/ou G-CSF) depuis au moins 3 jours

^b pour les patients avec atteinte de la moelle osseuse confirmée, les seuils non acceptables de toxicité pour PNN et plaquettes sont ramenées à <0,50 x 10⁹/l et à < 50 x 10⁹/l respectivement.

Tableau 5. Différents niveaux de dose de témozolomide et d'irinotécan pour le traitement en association avec irinotécan

Niveau de dose	Dose de témozolomide (mg/m ² /jour)	Dose d'irinotécan (mg/m ² /jour)	Remarques
0	100	50	Dose pendant le cycle 1
-1	80	40	Diminution pour toxicité à la dose 0
-2	60	30	Diminution pour toxicité à la dose - 1

Tableau 6. Diminution de dose de témozolomide et d'irinotécan ou arrêt pendant le traitement en association avec irinotécan

Toxicité	Allongement du cycle en cours	Modification de la dose à la première occurrence	Modification de la dose à la seconde occurrence
Toxicité hématologique			
- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} ces valeurs étant normalisées au J21 après début du cycle	Non	Pas d'adaptation de dose	Pas d'adaptation de dose
- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} ces valeurs étant normalisées entre J22 et J28 après début du cycle	Oui	Pas d'adaptation de dose	Témozolomide Niveau de dose -1
- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} ces valeurs étant normalisées entre J29 et J35 après début du cycle	Oui	Témozolomide et irinotécan Niveaux de dose -1	Témozolomide et irinotécan Niveaux de dose -2
- PNN < 0,75 x 10 ⁹ /l ^{a b} - Plaquettes < 75 x 10 ⁹ /l ^{a b} valeurs non normalisées à J36 après début du cycle	Arrêt du traitement		
Toxicité hépatique			

Elévation des transaminases sériques (ALAT,ASAT) Grade ≥3 revenue à Grade ≤ 1 au J21 après début du cycle	Non	Pas d'adaptation de dose	Pas d'adaptation de dose
Elévation des transaminases sériques (ALAT,ASAT) Grade ≥3 non revenue à Grade ≤ 1 au J21 après début du cycle	Non	Témozolomide Niveau de dose -1	Arrêt du traitement
Autres toxicités			
Diarrhée de Grade 3 et 4 >3 jours malgré un traitement adapté avec du loperamide	Non	Irinotécan Niveau de dose -1 Si le même niveau de toxicité persiste > 2 semaines malgré traitement symptomatique adapté, arrêt du traitement	Irinotécan Niveau de dose -2 Si le même niveau de toxicité persiste > 2 semaines malgré traitement symptomatique adapté, arrêt du traitement
	Oui	Irinotécan Niveau de dose -1 Si diarrhée en cours au Jour 21, retarder le cycle suivant jusqu'à 2 semaines tant que la diarrhée n'est pas revenue à Grade ≤ 1 Si diarrhée ne s'améliore pas en 2 semaines, arrêt du traitement	Irinotécan Niveau de dose -2 Si diarrhée en cours au Jour 21, retarder le cycle suivant jusqu'à 2 semaines tant que la diarrhée n'est pas revenue à Grade ≤ 1 Si diarrhée ne s'améliore pas en 2 semaines, arrêt du traitement
Autre toxicité non hématologique de Grade ≥3 non revenue à Grade ≤ 2 au J28 après début du cycle	Non	Témozolomide et irinotécan Niveau de dose -1	Arrêt du traitement

^a sans traitement de support (transfusion de plaquettes et/ou G-CSF) depuis au moins 3 jours

^b pour les patients avec atteinte de la moelle osseuse confirmée, les seuils non acceptables de toxicité pour PNN et plaquettes sont ramenées à <0,50 x 10⁹/l et à < 50 x 10⁹/l respectivement

Patients atteints d'une insuffisance hépatique ou rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du témozolomide sont comparables chez les patients ayant une fonction hépatique normale et chez ceux qui sont atteints d'une insuffisance hépatique faible ou modérée. Aucune donnée n'est disponible concernant l'administration de témozolomide chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (stade C de la classification de Child) ou d'insuffisance rénale. Sur la base des propriétés pharmacocinétiques du témozolomide, il est peu probable qu'une réduction de dose soit nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou d'insuffisance rénale quelqu'en soit le degré. Cependant, des précautions doivent être prises lorsque le témozolomide est administré chez ces patients.

Durée du traitement

Le traitement par Kimozo peut être poursuivi jusqu'à progression objective de la maladie ou apparition d'une toxicité inacceptable.

Mode d'administration

Kimozo est administré par voie orale et doit être agité vigoureusement afin d'être parfaitement réhomogénéisé avant administration.

Kimozo doit être pris à jeun, en utilisant la seringue de dosage graduée de 5 mL fournie. La seringue mise à disposition est marquée de 0,5 ml à 5 mL et a une précision de 0,1 mL.

Pour les doses journalières totales supérieures à 200 mg (volume de suspension supérieur à 5 mL), la

seringue doit être remplie deux fois, le volume de remplissage a minima de la seringue étant de 0,5 mL.

Pour une dose à administrer de 5,4 mL (correspondant à une dose journalière totale de 216 mg de témozolomide nécessaire pour traiter un patient ayant une surface corporelle de 1,06 m² à la dose de 200 mg/m² selon le tableau 7), il est recommandé d'administrer 2 volumes équivalents de 2,7 mL.

Il est recommandé au professionnel de santé de conseiller le patient ou la personne soignante à utiliser la seringue de dosage pour administrer le volume correct, correspondant à la dose prescrite.

Le pharmacien dispensant le médicament veillera à préciser la dose journalière totale en volume (mL) à administrer au patient et le nombre de prises (une prise si ≤ 5 mL ou deux si > 5 mL) et le volume en mL de chaque prise, sur la boîte de Kimozo à l'endroit prévu à cet effet.

Tableau 7. Correspondance entre la surface corporelle (SC), la dose journalière et le volume de Kimozo suspension buvable à administrer aux patients pédiatriques

SC (m ²)	100mg/m ²		150mg/m ²		200mg/m ²	
	Dose (mg)	Volume (ml)	Dose (mg)	Volume (ml)	Dose (mg)	Volume (ml)
0,27-0,30	28	0,7	44	1,1	56	1,4
0,31-0,34	32	0,8	48	1,2	64	1,6
0,35-0,38	36	0,9	56	1,4	72	1,8
0,39-0,42	40	1,0	60	1,5	80	2,0
0,43-0,46	44	1,1	68	1,7	88	2,2
0,47-0,50	48	1,2	72	1,8	96	2,4
0,51-0,54	52	1,3	80	2,0	104	2,6
0,55-0,58	56	1,4	84	2,1	112	2,8
0,59-0,62	60	1,5	92	2,3	120	3,0
0,63-0,66	64	1,6	96	2,4	128	3,2
0,67-0,70	68	1,7	104	2,6	136	3,4
0,71-0,74	72	1,8	108	2,7	144	3,6
0,75-0,78	76	1,9	116	2,9	152	3,8
0,79-0,82	80	2,0	120	3,0	160	4,0
0,83-0,86	84	2,1	128	3,2	168	4,2
0,87-0,90	88	2,2	132	3,3	176	4,4
0,91-0,94	92	2,3	140	3,5	184	4,6
0,95-0,98	96	2,4	144	3,6	192	4,8
0,99-1,02	100	2,5	152	3,8	200	5,0
1,03-1,06	104	2,6	156	3,9	208	5,2
1,07-1,10	108	2,7	164	4,1	216	5,4
1,11-1,14	112	2,8	168	4,2	224	5,6
1,15-1,18	116	2,9	176	4,4	232	5,8
1,19-1,22	120	3,0	180	4,5	240	6,0
1,23-1,26	124	3,1	188	4,7	248	6,2
1,27-1,30	128	3,2	192	4,8	256	6,4

1,31-1,34	132	3,3	200	5,0	264	6,6
1,35-1,38	136	3,4	204	5,1	272	6,8
1,39-1,42	140	3,5	212	5,3	280	7,0
1,43-1,46	144	3,6	216	5,4	288	7,2
1,47-1,50	148	3,7	224	5,6	296	7,4
1,51-1,54	152	3,8	228	5,7	304	7,6
1,55-1,58	156	3,9	236	5,9	312	7,8
1,59-1,62	160	4,0	240	6,0	320	8,0
1,63-1,66	164	4,1	248	6,2	328	8,2
1,67-1,70	168	4,2	252	6,3	336	8,4
1,71-1,74	172	4,3	260	6,5	344	8,6
1,75-1,78	176	4,4	264	6,6	352	8,8
1,79-1,82	180	4,5	272	6,8	360	9,0
1,83-1,86	184	4,6	276	6,9	368	9,2
1,87-1,90	188	4,7	284	7,1	376	9,4
1,91-1,94	192	4,8	288	7,2	384	9,6
1,95-1,98	196	4,9	296	7,4	392	9,8
1,99-2,02	200	5,0	300	7,5	400	10,0

Après l'administration de Kimoza, il convient de boire un verre ou quelques gorgées d'eau ou de jus de fruit afin de se rincer la bouche (voir rubrique 4.4).

Si des vomissements surviennent après l'administration de la dose, ne pas administrer une deuxième dose le même jour et attendre la prochaine dose prévue.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypersensibilité à la dacarbazine (DTIC).

Myélosuppression sévère (voir rubrique 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'expérience clinique de l'utilisation du témozolomide chez les enfants et les adolescents est globalement plus limitée que chez les adultes.

Bien que les données soient limitées, le profil de tolérance chez les enfants est attendu similaire à celui de l'adulte et les mises en garde spéciales et précautions d'emploi s'appuient sur celles de l'utilisation du témozolomide chez l'adulte.

Infections opportunistes et réactivation d'infections

Des infections opportunistes (telle que la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*) et la réactivation d'infections (telles que VHB et CMV) ont été observées pendant le traitement par le témozolomide (voir rubrique 4.8).

Méningo-encéphalite herpétique

Une méningo-encéphalite herpétique (ayant parfois entraîné une issue fatale) a été observée chez des patients recevant du témozolomide en association avec une radiothérapie, notamment en cas d'administration concomitante de stéroïdes.

Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*

Dans un essai pilote, les patients ayant reçu du témozolomide de manière concomitante à la radiothérapie sur un schéma prolongé de 42 jours ont montré un risque particulier de développer des

pneumonies à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ).

Il peut y avoir une fréquence plus importante de PPJ quand le témozolomide est administré selon un schéma de traitement plus long. Néanmoins, tous les patients recevant du témozolomide, particulièrement les patients recevant aussi des stéroïdes, doivent être surveillés attentivement concernant le développement de PPJ, quel que soit le schéma de traitement. Des cas d'insuffisance respiratoire fatale ont été rapportés chez des patients utilisant du témozolomide, en particulier en association avec la dexaméthasone ou d'autres stéroïdes.

Il est recommandé d'initier une prophylaxie de la pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* pour les patients recevant du témozolomide.

VHB

Des cas d'hépatite liée à une réactivation du virus de l'hépatite B (VHB) ont été rapportés, parfois d'évolution fatale. Les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (incluant les patients présentant une hépatite B active) doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement. Au cours du traitement, les patients devront être surveillés et pris en charge de façon appropriée.

Hépatotoxicité

Des cas d'atteintes hépatiques, dont des cas d'insuffisance hépatique fatale, ont été rapportés chez des patients traités par du témozolomide (voir rubrique 4.8). Avant l'initiation du traitement, des examens de la fonction hépatique devront être réalisés pour obtenir des valeurs de référence. En cas d'anomalies, les médecins devront évaluer le rapport bénéfice/risque incluant le risque d'insuffisance hépatique fatale, avant d'initier le traitement par le témozolomide. Les examens de la fonction hépatique devront être réalisés après chaque cycle de traitement chez tous les patients. Chez les patients ayant des perturbations significatives de la fonction hépatique, les médecins devront évaluer le rapport bénéfice/risque de la poursuite du traitement. Une toxicité hépatique peut survenir plusieurs semaines, voire plus, après la dernière prise de témozolomide.

Tumeurs malignes

Des cas de syndromes myélodysplasiques et de tumeurs malignes secondaires, incluant la leucémie myéloïde, ont également été observés, très rarement (voir rubrique 4.8).

Traitement antiémétique

Les nausées et les vomissements sont très fréquemment associés au témozolomide.

Un traitement antiémétique peut être administré avant ou après administration de Kimozo.

Paramètres biologiques

Chez les patients traités avec témozolomide, une myélosuppression peut survenir, y compris une pancytopenie prolongée pouvant entraîner une anémie aplasique qui dans certains cas, a eu une issue fatale. Dans certains cas, l'exposition concomitante à des médicaments pouvant être à l'origine d'une anémie aplasique, y compris la carbamazépine, phénytoïne et sulfaméthoxazole/triméthoprim, complique l'évaluation.

Avant toute administration, les paramètres biologiques doivent être les suivants : taux de PNN $\geq 0,75 \times 10^9/l$ et taux de plaquettes $\geq 75 \times 10^9/l$. S'il y a une atteinte avérée de la moelle osseuse, les paramètres biologiques suivants peuvent être considérés comme acceptables : PNN $\geq 0,50 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$. Pendant le traitement, plusieurs bilans biologiques pourront être effectués, dont une numération formule sanguine à réaliser dans les 3 jours précédant l'initiation du cycle suivant. L'initiation d'un nouveau cycle de traitement sera retardée tant que les taux suivants ne seront pas atteints : taux de PNN $> 0,75 \times 10^9/l$ et taux de plaquettes $> 75 \times 10^9/l$ (si atteinte avérée de la moelle osseuse, PNN $\geq 0,50 \times 10^9/l$ et plaquettes $\geq 50 \times 10^9/l$). Les retards d'initiation de cycle, les diminutions de dose et les arrêts selon l'utilisation du témozolomide en monothérapie ou en association avec topotécan ou irinotécan doivent être effectués selon les tableaux fournis en rubrique 4.2.

Lésions buccales

Les patients sous chimiothérapie sont susceptibles de développer des lésions buccales de type stomatite/mucite. L'utilisation du témozolomide peut entraîner des lésions buccales (voir rubrique 4.8). Compte tenu de la forme pharmaceutique spécifique de Kimozo (suspension buvable) et par précaution d'utilisation, il est recommandé de rincer la bouche avec une gorgée d'eau après l'administration du produit pour éviter tout contact prolongé de la muqueuse buccale avec des quantités résiduelles de témozolomide.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 400 mg (10 ml), c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Benzoate de sodium

Ce médicament contient 1 mg/ml de benzoate de sodium (E211).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Dans une étude de phase I, l'administration simultanée de témozolomide et de ranitidine n'a pas modifiée l'absorption du témozolomide ou l'exposition à son métabolite actif le monométhyl triazénoimidazole carboxamide (MTIC).

L'administration de témozolomide lors des repas se traduit par une diminution de 33 % de la Cmax et par une diminution de 9 % de l'aire sous la courbe (ASC). Comme on ne peut pas exclure que ce changement de la Cmax ait une signification clinique, Kimozo doit être administré en dehors des repas.

Selon une analyse pharmacocinétique de population, l'administration concomitante de dexaméthasone, de prochlorpérazine, de phénytoïne, de carbamazépine, d'ondansétron, d'antagonistes des récepteurs H2, ou de phénobarbital ne modifie pas la clairance du témozolomide. L'administration concomitante d'acide valproïque a été associée à une diminution faible mais statistiquement significative de la clairance du témozolomide.

Aucune étude n'a été réalisée pour déterminer l'effet du témozolomide sur le métabolisme ou l'élimination d'autres médicaments. Cependant, comme le témozolomide ne subit pas de métabolisme hépatique et présente une faible liaison aux protéines plasmatiques, il ne devrait pas affecter les paramètres pharmacocinétiques d'autres médicaments (voir rubrique 5.2).

L'utilisation de témozolomide en association avec d'autres agents myélosuppresseurs est susceptible d'accroître le risque de myélosuppression

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune donnée chez la femme enceinte. Lors des études précliniques conduites chez le rat et le lapin ayant reçu une dose de 150 mg/m² de témozolomide, des effets tératogènes et/ou toxiques pour le fœtus ont été démontrés (voir rubrique 5.3). Kimozo ne doit pas être administré chez la femme enceinte. Si l'administration est envisagée pendant la grossesse, la patiente doit être prévenue du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si le témozolomide est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, l'allaitement doit être interrompu pendant le traitement par Kimozo.

Fertilité

Il est conseillé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse lorsqu'elles reçoivent Kimozo pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.

Fertilité masculine

Le témozolomide peut avoir des effets génotoxiques. Par conséquent, il est conseillé aux hommes traités par ce dernier de ne pas procréer jusqu'à 6 mois après avoir reçu la dernière dose et de se renseigner sur la cryoconservation du sperme avant de débiter le traitement, compte tenu de la possibilité d'infertilité irréversible due au témozolomide.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le témozolomide a une influence mineure sur l'aptitude à réaliser des activités dangereuses en raison de la fatigue et de la somnolence (voir rubrique 4.8). Il convient de surveiller attentivement les jeunes patients qui font du vélo, de l'escalade ou toute autre activité dangereuse.

4.8. Effets indésirables

Le profil de sécurité de Kimozo est basé sur les données rapportées depuis la mise sur le marché du témozolomide sous différentes présentations pharmaceutiques (solution pour perfusion, gélules) pour une utilisation dans des populations essentiellement adultes. Bien que les données soient limitées, la tolérance du témozolomide chez les enfants est attendue similaire à celle de l'adulte.

Résumé du profil de sécurité

Expérience issue d'essais cliniques

Chez les patients adultes traités avec du témozolomide dans les essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents étaient : nausées, vomissements, constipation, anorexie, céphalées, fatigue, convulsions et rash. La plupart des effets indésirables hématologiques a été rapportée fréquemment.

Le témozolomide présente globalement le même profil de sécurité dans le traitement du neuroblastome, que dans le traitement des tumeurs cérébrales pour lequel il a été originellement développé. Les effets indésirables hématologiques de Grade 3 et 4 (anémie et surtout neutropénie, thrombocytopénie) sont fréquemment rapportés (jusqu'à 10% des patients) et constituent la principale cause de retard de cycle, d'adaptation de dose ou d'arrêt de traitement. Le traitement combinant témozolomide avec les inhibiteurs de topoisomérase I semble entraîner plus de toxicité gastrointestinale, notamment de diarrhées avec l'irinotécan. Dans la cohorte de l'étude RETROTMZ portant sur 196 patients et décrite en 5.1, 2 patients ont arrêté le traitement pour cause de toxicité (les 2 patients étaient traités par témozolomide en association avec irinotécan); 17% des cycles ont été décalés, dont 9% pour cause de toxicité avérée.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés depuis la commercialisation du témozolomide sont listés dans le tableau 2. Ces effets sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence. Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 8. Effets indésirables chez les patients traités avec témozolomide

Infections et infestations	
Fréquent :	Infections, zona, pharyngite ^a , candidose orale
Peu fréquent :	Infection opportuniste (incluant PPJ), sepsis [†] , méningo- encéphalite herpétique [†] , infection à CMV, réactivation du CMV, hépatite B [†] , herpès simplex, réactivation d'une infection, infection des plaies, gastro-entérite ^b
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées	
Peu fréquent :	Syndrome myélodysplasique (SMD), tumeurs malignes secondaires, incluant la leucémie myéloïde
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Fréquent :	Neutropénie fébrile, neutropénie, thrombocytopénie, lymphopénie, leucopénie, anémie
Peu fréquent :	Pancytopénie prolongée, anémie aplasique [†] , pancytopénie, pétéchie
Affections du système immunitaire	

Fréquent :	Réaction allergique
Peu fréquent :	Anaphylaxie
Affections endocriniennes	
Fréquent :	Syndrome cushingoïde ^c
Peu fréquent :	Diabète insipide
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent :	Anorexie
Fréquent :	Hyperglycémie
Peu fréquent :	Hypokaliémie, augmentation des phosphatases alcalines
Affections psychiatriques	
Fréquent :	Agitation, amnésie, dépression, anxiété, confusion, insomnie
Peu fréquent :	Trouble du comportement, instabilité émotionnelle, hallucination, apathie
Affections du système nerveux	
Très fréquent :	Convulsions, hémiparésie, aphasie/dysphasie, céphalée
Fréquent :	Ataxie, trouble de l'équilibre, altération de la cognition, concentration altérée, baisse de conscience, étourdissements, hypoesthésie, troubles de la mémoire, troubles neurologiques, neuropathie ^d , paresthésie, somnolence, trouble de la parole, altération du goût, tremblements
Peu fréquent :	Etat de mal épileptique, hémiplégie, trouble extrapyramidal, parosmie, anomalie de la démarche, hyperesthésie, trouble sensoriel, coordination anormale
Affections oculaires	
Fréquent :	Hémianopsie, vision floue, trouble de la vision ^e , défaut du champ visuel, diplopie, douleur oculaire
Peu fréquent :	Acuité visuelle réduite, sécheresse oculaire
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Fréquent :	Surdité ^f , vertige, acouphène, douleur à l'oreille ^g
Peu fréquent :	Baisse de l'audition, hyperacousie, otite moyenne
Affections cardiaques	
Peu fréquent :	Palpitation
Affections vasculaires	
Fréquent :	Hémorragie, embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, hypertension
Peu fréquent :	Hémorragie cérébrale, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent :	Pneumonie, dyspnée, sinusite, bronchite, toux, infection des voies aériennes hautes
Peu fréquent :	Insuffisance respiratoire [†] , pneumopathies/pneumonie interstitielle, fibrose pulmonaire, congestion nasale
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent :	Diarrhée, constipation, nausées, vomissements

Fréquent :	Stomatite, douleur abdominale ^h , dyspepsie, dysphagie
Peu fréquent :	Distension abdominale, incontinence fécale, troubles gastro-intestinaux, hémorroïdes, bouche sèche
Affections hépatobiliaires	
Peu fréquent :	Insuffisance hépatique [†] , atteinte hépatique, hépatite, cholestase, hyperbilirubinémie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent :	Rash, alopecie
Fréquent :	Erythème, sécheresse cutanée, prurit
Peu fréquent :	Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, angioœdème, érythème multiforme, érythrodermie, exfoliation cutanée, réaction de photosensibilité, urticaire, exanthème, dermatite, transpiration accrue, pigmentation anormale
Fréquence indéterminée :	Syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)
Affections musculosquelettiques et systémiques	
Fréquent :	Myopathie, faiblesse musculaire, arthralgie, douleur dorsale, douleur musculosquelettique, myalgie
Affections du rein et des voies urinaires	
Fréquent :	Miction fréquente, incontinence urinaire
Peu fréquent :	Dysurie
Affections des organes de reproduction et du sein	
Peu fréquent :	Hémorragie vaginale, ménorragie, aménorrhée, vaginite, douleur mammaire, impuissance
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent :	Fatigue
Fréquent :	Fièvre, symptômes pseudo-grippaux, asthénie, malaise, douleur, œdème, œdème périphérique ⁱ
Peu fréquent :	Aggravation de l'état, raideur, œdème de la face, décoloration de la langue, soif, trouble dentaire
Investigations	
Fréquent :	Augmentation des enzymes hépatiques ^j , perte de poids, prise de poids
Peu fréquent :	Augmentation des gamma-glutamyltransférases
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent :	Lésions radiques ^k

^a Y compris pharyngite, rhinopharyngite, pharyngite à streptocoques

^b Y compris gastro-entérite, gastro-entérite virale

^c Y compris syndrome cushingoïde, syndrome de Cushing

^d Y compris neuropathie, neuropathie périphérique, polyneuropathie, neuropathie sensitive périphérique, neuropathie motrice périphérique

^e Y compris déficience visuelle, affections oculaires

^f Y compris surdité, surdité bilatérale, surdité neurosensorielle, surdité unilatérale

^g Y compris douleur à l'oreille, g ne au niveau de l'oreille

^h Y compris douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, g ne abdominale

ⁱ Y compris œdème périphérique, gonflement périphérique

^j Y compris augmentation des tests de la fonction hépatique, augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation des enzymes hépatiques

^k Y compris lésion radique, lésion radique cutanée

[†] Y compris des cas d'issue fatale

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent déclarer tout effet indésirable suspecté selon les modalités définies dans le Protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données (cf. PUT RD).

4.9. Surdosage

Les doses de 500, 750, 1 000 et 1 250 mg/m² (dose totale par cycle de 5 jours) ont été évaluées cliniquement chez les patients adultes. La toxicité dose-limitante était la toxicité hématologique et était rapportée avec toute dose mais attendue pour être plus sévère aux doses supérieures. Un surdosage de 10 000 mg (dose totale pour un seul cycle, sur 5 jours) a été constaté chez un patient et les effets indésirables rapportés étaient pancytopenie, pyrexie, défaillance de multiples organes et décès. Chez des patients ayant pris la dose recommandée pendant plus de 5 jours de traitement (jusqu'à 64 jours) les effets indésirables incluaient une aplasie médullaire, avec ou sans infection, dans certains cas sévère et prolongée et pouvant entraîner un décès. En cas de surdosage, un bilan hématologique est nécessaire. Des soins intensifs doivent être mis en place si nécessaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques – Autres agents alkylants, code ATC : L01AX03

Mécanisme d'action

Le témozolomide est un dérivé triazène qui subit une conversion chimique rapide à pH physiologique en monométhyl triazénoimidazole carboxamide (MTIC) actif. La cytotoxicité du MTIC est vraisemblablement due principalement à une alkylation de l'ADN au niveau de la guanine en position O6 et à une alkylation supplémentaire en position N7. Les lésions cytotoxiques qui sont développées par la suite sont supposées entraîner une réparation aberrante de l'ADN méthylé

Efficacité et sécurité clinique dans la population pédiatrique

Neuroblastome réfractaire ou en rechute (monothérapie)

Etude de phase II dans le neuroblastome réfractaire ou en rechute (Rubie 2006)

25 patients avec un neuroblastome de haut risque (maladie métastatique ou localisée avec amplification de NMYC), parmi lesquels 10 patients avec maladie réfractaire et 15 patients avec récurrence, ont été traités par du témozolomide en monothérapie. Les patients étaient âgés de 1,7 à 15,9 ans, avec un âge médian de 6,5 ans. La posologie du témozolomide était de 150 à 200 mg/m²/jour les jours 1 - 5 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à la progression ou un maximum de 12 cycles. 20% des patients (n=5) ont présenté une réponse au témozolomide à l'imagerie (1 très bonne réponse et 4 réponses partielles) et 68% (n=17) ont présenté une absence de progression (réponse complète ou partielle, réponse mixte, stabilité de la maladie).

Etude compassionnelle dans les tumeurs solides pédiatriques résistantes ou réfractaires (De Sio 2006)

52 patients ont été traités par du témozolomide en monothérapie. 17 patients étaient atteints d'un neuroblastome de haut risque réfractaire ou en rechute et âgés de 2 à 16,9 ans avec un âge médian de 7,8 ans. La posologie du témozolomide était de 180 à 215 mg/m²/jour, les jours 1 - 5 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à la progression ou un maximum de 24 cycles. Parmi les 17 patients atteints d'un neuroblastome, 12% des patients (n=2) ont présenté une réponse au témozolomide à l'imagerie (1 réponse complète et 1 réponse mineure) et 65% (n=11) ont présenté une absence de progression (réponse complète ou partielle ou mineure, réponse mixte, stabilité de la maladie).

Etude de phase II dans le neuroblastome réfractaire ou en rechute (Etude BEACON en cours dont les données fournies ci-dessous sont préliminaires, Moreno 2019)

61 patients âgés de 1 à 18 ans (âge médian de 5,9 ans) et atteints d'un neuroblastome de haut risque réfractaire ou en rechute ont été traités avec du témozolomide en monothérapie ou en association avec bevacizumab. La posologie du témozolomide était de 200 mg/m²/jour, les jours 1 - 5 de chaque cycle de 28 jours jusqu'à 6 cycles ou un maximum de 12 cycles si bénéfice clinique. 59 patients ont

été traités pendant 3,7 cycles en moyenne. 24% des patients (n=14) ont présenté une réponse au témozolomide (1 réponse complète et 13 réponses partielles) et 63% (n=37) ont présenté une absence de progression (réponse complète ou partielle ou mineure, stabilité de la maladie).

Neuroblastome réfractaire ou en rechute (association avec irinotécan)

Etude de phase I dans les tumeurs solides pédiatriques résistantes ou réfractaires (Wagner 2004)

12 patients âgés de 1 à 23 ans avec un âge médian de 12,5 ans ont été traités par du témozolomide combiné à de l'irinotécan. 2 patients étaient atteints d'un neuroblastome de haut risque réfractaire ou en rechute. La posologie du témozolomide était de 100 mg/m²/jour, les jours 1 - 5 de chaque cycle de 28 jours, celle de l'irinotécan était de 10 ou 15mg/m²/jour, les jours 1-5 et 8-12 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à progression ou un maximum de 17 cycles. Parmi les 2 patients atteints d'un neuroblastome, 1 patient a présenté une réponse partielle et 1 patient a présenté une maladie stabilisée.

Etude dans le neuroblastome réfractaire ou en rechute (Kushner 2006)

49 patients âgés de 2,3 à 25,9 ans (âge médian : 5,5 ans) et présentant un neuroblastome de haut risque réfractaire ou en rechute ont été traités par du témozolomide combiné à de l'irinotécan. La posologie du témozolomide était de 150 mg/m²/jour les jours 1 - 5 de chaque cycle de 21 ou 28 jours, celle de l'irinotécan était de 50mg/m²/jour les jours 1-5 de chaque cycle de 21 ou 28 jours, jusqu'à progression. Parmi les 36 patients évaluable pour l'efficacité, 8% ont répondu (2 patients ont présenté une réponse complète et 1 patient une réponse partielle) et 75% (n=27) ont présenté une absence de progression (9 patients une réponse objective mineure et 15 patients une maladie stabilisée).

Etude de phase I dans le neuroblastome réfractaire ou en rechute (Wagner 2009)

14 patients âgés de 3 à 22 ans (âge médian : 7 ans) et présentant un neuroblastome de haut risque réfractaire ou en rechute ont été traités par du témozolomide combiné à de l'irinotécan. La posologie du témozolomide était de 75 ou 100 mg/m²/jour les jours 1 - 5 de chaque cycle de 21 jours, celle de l'irinotécan était de 30 ou 60 mg/m²/jour les jours 1-5 et 8-12 de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à progression. 1 patient (7%) a répondu et 50% (n=7) ont présenté une absence de progression (1 réponse complète et 6 patients avec maladie stabilisée).

Etude de phase II dans le neuroblastome réfractaire ou en rechute (Bagatell 2011)

55 patients présentant un neuroblastome réfractaire ou en rechute ont été traités par du témozolomide combiné à de l'irinotécan. Les patients étaient âgés de 3 à 22 ans, avec un âge médian de 7 ans. La posologie du témozolomide était de 100 mg/m²/jour les jours 1 - 5 de chaque cycle de 21 jours, celle de l'irinotécan était de 10 mg/m²/jour les jours 1-5 et 8-12 de chaque cycle de 21 jours, jusqu'à progression avec un maximum de 6 cycles. Sur les 54 patients évalués pour l'efficacité, 15% des patients (n=8) ont répondu au traitement (4 réponses complètes et 4 réponses partielles) et 69% (n=37) ont présenté une absence de progression (4 réponses complètes, 4 réponses partielles et 29 maladies stabilisées).

Etude de phase II dans le neuroblastome réfractaire ou en rechute (Etude BEACON en cours dont les données fournies ci-dessous sont préliminaires, Moreno 2019)

60 patients âgés de 1 à 22 ans avec un âge médian de 5,3 ans et atteints d'un neuroblastome de haut risque réfractaire ou en rechute ont été inclus pour traitement avec témozolomide combiné à de l'irinotécan, ou combiné à de l'irinotécan et du bevacizumab. La posologie du témozolomide était de 150 mg/m²/jour, les jours 1 - 5 de chaque cycle de 21 jours, celle de l'irinotécan était de 50 mg/m²/jour les jours 1-5 de chaque cycle de 21 jours jusqu'à 6 cycles ou un maximum de 12 cycles si bénéfice clinique. 58 patients ont été traités pendant 4,5 cycles en moyenne. 17% des patients (n=10) ont présenté une réponse au témozolomide (3 réponses complètes et 7 réponses partielles) et 77% (n=46) ont présenté une absence de progression (réponse complète ou partielle ou mineure, stabilité de la maladie).

Neuroblastome réfractaire ou en rechute (association avec topotécan)

Etude de phase I dans les tumeurs solides pédiatriques résistantes ou réfractaires (Rubie 2010)

16 patients âgés de 3 à 19 ans avec un âge médian de 8,5 ans ont été traités par du témozolomide combiné à du topotécan. 8 patients étaient atteints d'un neuroblastome réfractaire ou en rechute. La posologie du témozolomide était de 100 ou 150 mg/m²/jour, les jours 1 - 5 de chaque cycle de 28 jours, celle du topotécan était de 0,75 ou 1 mg/m²/jour les jours 1-5 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à progression ou un maximum de 12 cycles. Parmi les 8 patients atteints d'un neuroblastome, 3

patients (38%) ont répondu au traitement, dont 1 patient avec une réponse complète, 1 patient avec une réponse partielle puis complète après chirurgie et 1 patient une réponse partielle. Tous les patients (100%, n=8) ont présenté une absence de progression (2 réponses complètes, 1 réponse partielle et 5 maladies stabilisées).

Etude de phase II dans le neuroblastome réfractaire ou en rechute (Di Giannatale 2014)

38 patients présentant un neuroblastome de haut risque réfractaire ou en rechute ont été traités par du témozolomide combiné à du topotécan. Les patients étaient âgés de 1 à 19,8 ans, avec un âge médian de 5,4 ans. La posologie du témozolomide était de 150 mg/m²/jour les jours 1 - 5 de chaque cycle de 28 jours, celle du topotécan était de 0,75 mg/m²/jour les jours 1-5 de chaque cycle de 28 jours, jusqu'à progression ou un maximum de 12 cycles. Sur les 38 patients évalués pour l'efficacité, 24% des patients (n=9) ont répondu au traitement (3 réponses complètes et 6 réponses partielles) et 79% (n=30) ont présenté une absence de progression (3 réponses complètes, 6 réponses partielles, 4 réponses mixtes et 17 maladies stabilisées).

Données rétrospectives d'utilisation en vie réelle dans le traitement du neuroblastome réfractaire ou en rechute (étude RETROTMZ)

Cette étude rétrospective rapporte les données de 196 patients pédiatriques présentant un neuroblastome réfractaire ou en rechute et traités à partir de 2004 jusqu'en 2021 par du témozolomide en monothérapie ou en association. Les patients étaient âgés de 1 à 18 ans, avec un âge médian de 4 ans. La majorité des patients ont été traités par du témozolomide associé au topotécan (41%, n=81), par du témozolomide seul (30%, n=59) ou associé à l'irinotécan (20%, n=39).

Les résultats globaux d'efficacité sont résumés dans les tableaux 9 et 10 et la figure 1.

Les résultats d'efficacité selon le schéma thérapeutique (témozolomide en monothérapie ou en association avec irinotécan et topotécan) sont résumés dans les tableaux 11, 12 et 13 respectivement.

Tableau 9 : Taux de réponse global dans l'étude RETROTMZ (témozolomide monothérapie et associations)

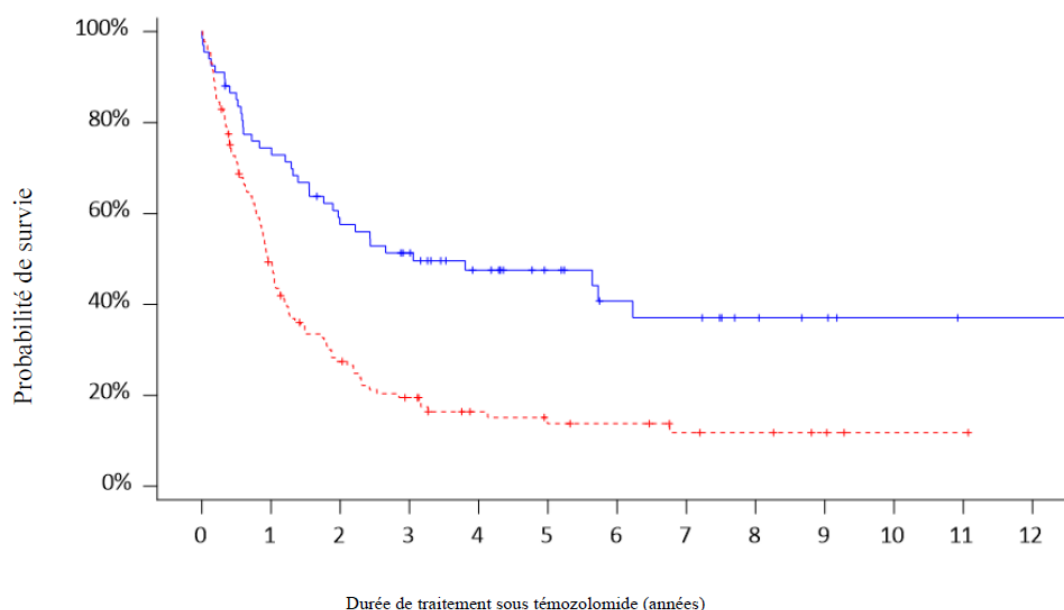
	Cure initiale de témozolomide		Cures complémentaires de témozolomide
	Patients réfractaires	Patients récidivants	Patients récidivants
Patients avec évaluation formelle (n)	56	95	23
Nombre de répondeurs, n (%)	28 (50)	45 (47)	10 (43)
- Réponse complète, n (%)	3 (5)	13 (14)	3 (13)
- Réponse complète maintenue ¹ , n (%)		2 (2)	6 (26)
- Réponse partielle, n (%)	25 (45)	29 (31)	1 (4)
- Réponse partielle maintenue ¹ , n (%)		1 (1)	
Maladie stabilisée, n (%)	19 (34)	27 (28)	3 (13)

¹ réponse obtenue par un traitement différent et maintenue sous traitement avec témozolomide

Tableau 10 : Survie globale (OS) à 1, 2 et 5 ans dans l'étude RETROTMZ (témozolomide monothérapie et associations)

Survie globale [95% IC]	Patients réfractaires (n= 67)	Patients récidivants (n=129)
1 an	74.4% [63.9 ; 84.9]	49.3% [40.6 ; 58.1]
2 ans	57.5% [45.6 ; 69.5]	27.5% [19.5 ; 35.4]
5 ans	47.5% [35.2 ; 59.9]	13.8% [7.1 ; 20.4]

Figure 1 : Survie globale dans l'étude RETROTMZ (témozolomide monothérapie et associations)



Patients

réfractaires 67 49 37 31 22 16 11 10 6 4 2 1 1

récidivants 129 60 32 21 13 10 9 6 5 3 1 1 0

Témozolomide monothérapie

Tableau 11 : Taux de réponse global dans l'étude RETROTMZ (témozolomide monothérapie, cure initiale)

	Patients réfractaires	Patients récidivants
Patients avec évaluation formelle (n)	13	21
Nombre de répondeurs, n (%)	5 (38,5)	6 (28,6)
- Réponse complète, n (%)	0	1 (4,8)
- Réponse complète maintenue ¹ , n (%)	0	0
- Réponse partielle, n (%)	5 (38,5)	4 (19,0)
- Réponse partielle maintenue ¹ , n (%)	0	1 (4,8)
Maladie stabilisée, n (%)	3 (23,1)	8 (38,1)

¹ réponse obtenue par un traitement différent et maintenue sous traitement avec témozolomide

Survie globale (OS) médiane dans l'étude RETROTMZ (témozolomide monothérapie)

Patients réfractaires [95% CI]: 1,21 ans [0,33;2,43]

Patients récidivants [95% CI]: 0,73 ans [0,42;1,01]

Témozolomide et irinotécan

Tableau 12 : Taux de réponse global dans l'étude RETROTMZ (témozolomide et irinotécan, cure initiale)

	Patients réfractaires	Patients récidivants
Patients avec évaluation formelle (n)	10	20
Nombre de répondeurs, n (%)	5 (50)	10 (50)
- Réponse complète, n (%)	1 (10)	3 (15)
- Réponse complète maintenue ¹ , n (%)	0	1 (5)
- Réponse partielle, n (%)	4 (40)	6 (30)
- Réponse partielle maintenue ¹ , n (%)	0	0
Maladie stabilisée, n (%)	2 (20)	6 (30)

¹ réponse obtenue par un traitement différent et maintenue sous traitement avec témozolomide

Survie globale (OS) médiane dans l'étude RETROTMZ (témozolomide et irinotécan)

Patients réfractaires [95% CI]: 1,55 ans [0,1;ND*]

Patients récidivants [95% CI]: 0,91 ans [0,76;2,2]

ND*: non déterminable

Témozolomide et topotécan

Tableau 13 : Taux de réponse global dans l'étude RETROTMZ (témozolomide et topotécan, cure initiale)

	Patients réfractaires	Patients récidivants
Patients avec évaluation formelle (n)	27	44
Nombre de réponders, n (%)	16 (59,3)	26 (59,1)
- Réponse complète, n (%)	2 (7,4)	7 (15,9)
- Réponse complète maintenue ¹ , n (%)	0	1 (2,3)
- Réponse partielle, n (%)	14 (51,9)	18 (40,9)
- Réponse partielle maintenue ¹ , n (%)	0	0
Maladie stabilisée, n (%)	10 (37,0)	9 (20,5)

¹ réponse obtenue par un traitement différent et maintenue sous traitement avec témozolomide

Survie globale (OS) médiane dans l'étude RETROTMZ (témozolomide et topotécan)

Patients réfractaires [95% CI]: ND* [3,05;ND*]

Patients récidivants [95% CI]: 1,25 ans [0,79;1,87]

ND*: non déterminable

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le témozolomide est spontanément hydrolysé au pH physiologique, principalement en son métabolite actif, le 3- méthyl-(triazén-1-yl)-imidazole-4-carboxamide (MTIC). Le MTIC est spontanément hydrolysé en 5-amino-imidazole-4-carboxamide (AIC), un intermédiaire connu dans la biosynthèse de la purine et de l'acide nucléique, et en diazométhane, métabolite actif alkylant supposé. Il semble que la cytotoxicité du MTIC soit principalement due à l'alkylation de l'ADN essentiellement aux positions O⁶ et N⁷ de la guanine. Concernant l'Aire Sous la Courbe (ASC) du témozolomide, l'exposition aux MTIC et AIC est de ~ 2,4 % et 23 %, respectivement. In vivo, le t_{1/2} du MTIC était similaire à celui du témozolomide, 1,8 heures.

Absorption

Après administration orale chez l'adulte, le témozolomide est rapidement absorbé avec des pics de concentration plasmatique observés parfois dès 20 minutes après administration (temps moyen compris entre 0,5 et 1,5 heures). Après administration orale de témozolomide marqué au ¹⁴C, l'excrétion fécale moyenne de ¹⁴C dans les 7 jours suivant l'administration était de 0,8 %, signe d'une absorption complète.

Distribution

Le témozolomide est faiblement lié aux protéines plasmatiques (10 à 20 %), et par conséquent, est peu susceptible d'interagir avec des produits très fortement liés aux protéines.

Les études cliniques utilisant la technique de TEP (Tomographie par Emission de Positrons) et les données précliniques suggèrent que le témozolomide traverse rapidement la barrière hémato-encéphalique et pénètre dans le liquide céphalo-rachidien (LCR). La pénétration dans le LCR a été confirmée chez un patient ; sur la base de l'ASC du témozolomide, l'exposition du LCR était approximativement 30 % de celle du plasma, ce qui est cohérent avec les données chez l'animal.

Élimination

La demi-vie plasmatique (t_{1/2}) est approximativement de 1,8 heures. La voie principale d'élimination du C¹⁴ est la voie rénale. Après administration orale, environ 5 à 10 % de la dose sont retrouvés sous forme inchangée dans les urines dans les 24 heures, et le reste est excrété sous forme d'acide témozolomide, de 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC) ou de métabolites polaires non identifiés.

L'augmentation des concentrations plasmatiques est dose-dépendante. La clairance plasmatique, le volume de distribution et la demi-vie sont indépendants de la dose.

Populations spéciales

L'analyse des paramètres pharmacocinétiques de population du témozolomide a montré que la clairance plasmatique du témozolomide est indépendante de l'âge, de la fonction rénale ou de la consommation de tabac. Dans une autre étude pharmacocinétique, les profils pharmacocinétiques plasmatiques des patients atteints d'insuffisance hépatique faible à modérée étaient identiques à ceux observés chez les patients dont la fonction hépatique était normale.

Les enfants présentent une ASC plus élevée que les adultes ; cependant, la dose maximale tolérée (DMT) est de 1 000 mg/m² par cycle de traitement à la fois chez l'enfant et chez l'adulte

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité à cycle unique (5 jours de traitement, 23 jours sans traitement), à 3 et 6 cycles ont été réalisées chez le rat et le chien. Les principales cibles de la toxicité ont été la moelle osseuse, le système lymphoréticulaire, les testicules, le tractus gastro-intestinal et, pour des doses plus fortes, létales chez 60 % à 100 % des rats et des chiens testés, une dégénérescence rétinienne est survenue. La plupart des phénomènes toxiques ont été réversibles, à l'exception des effets secondaires sur le système de reproduction mâle et de la dégénérescence rétinienne. Cependant, comme les doses impliquées dans cette dégénérescence appartiennent à l'intervalle de doses létales, et qu'aucun effet semblable n'a été observé lors des études cliniques, ce résultat n'a pas de signification clinique.

Le témozolomide est un agent alkylant embryotoxique, tératogène et génotoxique. Le témozolomide est plus toxique chez le rat et le chien que chez l'homme, et la dose thérapeutique est proche de la dose létale minimale chez le rat et le chien. Les diminutions dose-dépendantes du nombre des leucocytes et des plaquettes apparaissent comme des indicateurs sensibles de la toxicité. Différents types de néoplasmes ont été observés lors de l'étude de toxicité après 6 cycles de traitement chez le rat, dont carcinome mammaire, kérato-acanthome cutané et adénome baso-cellulaire alors qu'aucune tumeur, ni aucun changement prénéoplasique n'ont été observés au cours des études chez le chien. Le rat semble être particulièrement sensible aux effets oncogènes du témozolomide, avec l'apparition des premières tumeurs dans les 3 mois suivant le début du traitement. La période de latence est très courte, même pour un agent alkylant.

Les résultats des tests d'Ames/salmonella et d'aberration chromosomique sur lymphocyte humain démontrent l'existence d'un potentiel mutagène.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gomme xanthane
Acide citrique
Dioxyde de silicium amorphe
Sucralose
Arôme Cola
Benzoate de sodium (E211)
Eau purifiée

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Avant ouverture : 2 ans.

Après ouverture : le produit doit être utilisé dans les 5 jours.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)

Conserver le flacon soigneusement fermé (voir rubrique 6.6).

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20 ml de suspension buvable, homogène blanche à légèrement rosée ou beige, dans un flacon en polyéthylène-téréphtalate (PET) de 30 ml avec un bouchon sécurité-enfant et un insert pour seringue de dosage pour administration orale.

Chaque boîte de Kimozo contient 1 flacon de suspension buvable et 1 seringue de dosage graduée jusqu'à 5 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Toute personne manipulant Kimozo doit se laver les mains avant et après l'administration d'une dose. Pour réduire le risque d'exposition, il est recommandé que les parents et les personnes soignantes portent des gants à usage unique pour manipuler Kimozo.

Tout contact de Kimozo avec la peau ou une membrane muqueuse doit être évité. Si Kimozo entre en contact avec la peau ou une muqueuse, laver la zone concernée immédiatement et abondamment à grande eau et au savon. Tout produit renversé doit être essuyé immédiatement.

Avant chaque utilisation, la suspension de Kimozo doit être homogénéisée en agitant le flacon vigoureusement pendant 10 secondes puis par retournement pendant 10 secondes. Cette opération est répétée trois fois. Après inspection visuelle et contrôle de l'homogénéité de la suspension, la seringue orale est insérée dans l'adaptateur du bouchon prévu à cet effet.

Le volume de suspension nécessaire au traitement est prélevé à l'aide de la seringue de dosage graduée fournie, en une ou deux fois conformément à la posologie prescrite (voir section 4.2 tableau de correspondance entre la surface corporelle du patient, la dose journalière de témozolomide et le volume de suspension à administrer).

Utilisation dans la population pédiatrique

Kimozo est administré pur sans dilution préalable. Kimozo est administré oralement au patient en position assise et en positionnant l'extrémité de la seringue dans le creux de la joue. Après chaque administration de Kimozo, il convient de boire quelques gorgées ou un petit verre d'eau ou de jus de fruit, afin de rincer la bouche de toute trace de Kimozo.

Les flacons de Kimozo seront tenus strictement hors de la vue et de la portée des enfants. L'ingestion accidentelle peut être fatale pour les enfants.

Conserver le flacon soigneusement fermé pour protéger l'intégrité du produit et minimiser le risque de déversement accidentel.

Elimination

Kimozo est un cytotoxique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
France

[Tel, fax, e-Mail : à compléter ultérieurement par le titulaire]

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

CIP 34009 589 035 7 1: Boîte contenant 1 flacon de 20 ml de suspension buvable et 1 seringue de dosage graduée de 5 ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}

Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PROJET

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

NATURE/TYPE EMBALLAGE EXTERIEUR

Boîte

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kimozo 40 mg/ml, suspension buvable
Témozolomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un flacon de 20 ml contient 800 mg de témozolomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du benzoate de sodium (E211). Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
Boîte contenant un flacon de 20 ml de suspension buvable et une seringue de dosage graduée de 5 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Cytotoxique.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Après ouverture, le produit doit être utilisé dans les 5 jours.
Date d'ouverture :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
France

Exploitant

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : 34009 589 035 7 1

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en traitement oncologique des tumeurs pédiatriques.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

Le pharmacien dispensant le médicament veillera à compléter les informations suivantes de l'ordonnance :

Dose pour le patient : _____ mL / jour pendant 5 jours, à administrer en :

☐ 1 prise de _____ mL

ou

☐ 2 prises de _____ mL et de _____ mL

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Sans objet.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Sans objet.

PICTOGRAMME DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

[pictogramme relatif aux effets tératogènes ou foetotoxiques]

Le cas échéant, le pictogramme mentionné au III de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique (effets tératogènes ou foetotoxiques) peut être apposé conformément à l'arrêté d'application prévu au même article.

[pictogramme relatif aux effets sur la capacité à conduire]

Sans objet.

PROJET

ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

Flacon

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Kimozo 40 mg/ml, suspension buvable
Témozolomide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un flacon de 20 ml contient 800 mg de témozolomide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du benzoate de sodium (E211). Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension buvable
Flacon de 20 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire attentivement la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS

Tenir strictement hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

Cytotoxique.

8. DATE DE PEREMPTION

EXP {MM/AAAA}

Après ouverture, le produit doit être utilisé dans les 5 jours.
Date d'ouverture :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver au réfrigérateur.
Conserver le flacon soigneusement fermé.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Titulaire

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
France

Exploitant

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
France

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION D'ACCES PRECOCE

Médicament autorisé N° : 34009 589 035 7 1

13. NUMERO DU LOT

Lot {numéro}

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Kimozo 40 mg/ml, suspension buvable
Témozolomide

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle votre enfant va être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant d'administrer ce médicament :** elle contient des informations importantes pour le traitement de votre enfant.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.
- Ce médicament a été personnellement prescrit à votre enfant. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques à ceux de votre enfant.
- Si votre enfant ressent un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou s'il présente des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer son médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kimozo et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'administrer Kimozo ?
3. Comment administrer Kimozo ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kimozo ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE KIMOZO ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : L01AX03

Kimozo contient une substance active appelée témozolomide. Ce médicament est un agent antitumoral.

Kimozo est utilisé pour le traitement des enfants âgés de 1 à 6 ans et chez les patients de plus de 6 ans dans l'incapacité d'avaler le témozolomide sous forme de gélule et atteints d'une forme de tumeur solide extra-cérébrale dénommée neuroblastome. Kimozo est utilisé pour le traitement de cette tumeur si cette dernière ne répond pas suffisamment au traitement standard ou s'aggrave ou réapparaît après un traitement standard.

Kimozo peut être utilisé seul ou en association à un autre médicament (irinotécan ou topotécan).

Si vous souhaitez plus d'explications sur cette maladie, adressez-vous au médecin de votre enfant.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'ADMINISTRER KIMOZO ?

N'administrez jamais Kimozo :

- si votre enfant est allergique au témozolomide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si votre enfant a eu une réaction allergique à la dacarbazine (un médicament anticancéreux parfois appelé DTIC). Les signes de réaction allergique incluent une sensation de démangeaison, un essoufflement ou sifflement, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge

- si certains types de cellules sanguines de votre enfant sont sévèrement diminués (myélosuppression), comme le taux de globules blancs ou le taux de plaquettes. Ces cellules du sang sont importantes pour combattre les infections et pour une bonne coagulation du sang. Votre médecin contrôlera la formule sanguine sur le bilan biologique de votre enfant afin d'être sûr qu'il a suffisamment de ces cellules avant de débiter le traitement.

Avertissements et précautions

L'expérience clinique de l'utilisation du témozolomide chez les enfants étant globalement plus limitée que chez les adultes, les avertissements et précautions d'emploi listés ci-dessous s'appuient sur ceux de l'utilisation du témozolomide chez l'adulte.

Adressez-vous au médecin de votre enfant avant d'administrer Kimozo

- car il doit être surveillé avec attention pour détecter le développement d'une forme grave d'infection pulmonaire appelée pneumonie à *Pneumocystis jirovecii* (PPJ), qui peut nécessiter un traitement antibiotique de couverture,
- s'il a eu ou pourrait avoir actuellement une infection par le virus de l'hépatite B. En effet Kimozo pourrait rendre cette hépatite B de nouveau active, potentiellement d'évolution fatale dans certains cas. Avant de commencer le traitement, une sérologie pour l'hépatite B sera réalisée par votre médecin,
- s'il a un faible taux de globules rouges (anémie), de globules blancs et de plaquettes, ou des troubles de la coagulation sanguine avant de débiter le traitement, ou s'il les développe lors du traitement. Le médecin de votre enfant peut décider de retarder la prise, diminuer la dose, d'interrompre, d'arrêter ou de changer le traitement de votre enfant. Il peut également avoir besoin d'autres traitements pour contrôler ces effets. Dans certains cas, il peut être nécessaire d'arrêter le traitement par Kimozo. Votre enfant sera soumis à de fréquentes prises de sang durant le traitement afin de surveiller les effets indésirables de Kimozo sur les cellules sanguines, car il existe un faible risque de modification des cellules sanguines, incluant la leucémie,
- si votre enfant a des nausées (sensation d'avoir envie de vomir) et/ou qu'il vomit, ce qui correspond à des effets indésirables très fréquents de Kimozo (voir rubrique 4), votre médecin peut lui prescrire un médicament (un anti-vomitif) aidant à prévenir les vomissements. S'il vomit fréquemment avant ou pendant le traitement, demandez conseil à votre médecin sur le meilleur moment pour administrer Kimozo jusqu'à contrôler ses vomissements. S'il vomit après avoir pris Kimozo, ne lui administrez pas une deuxième dose de Kimozo le même jour,
- s'il développe de la fièvre ou les symptômes d'une infection et contactez son médecin immédiatement,
- s'il a des troubles du foie ou du rein, la dose de Kimozo peut avoir besoin d'être ajustée par votre médecin.

Autres médicaments et Kimozo

Informez le médecin de votre enfant si votre enfant prend, a récemment pris ou pourrait prendre tout autre médicament

Kimozo avec des aliments et boissons

Votre enfant doit être à jeun lorsque vous lui administrez Kimozo.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si votre fille est enceinte ou susceptible de l'être, demandez conseil à son médecin avant d'administrer ce médicament. En effet, Kimozo ne devrait pas être administré pendant une grossesse à moins que le médecin de votre enfant ne l'indique clairement.

Des mesures de contraception efficaces doivent être prises à la fois pour les patients de sexe masculin et féminin qui sont traités par Kimozo (voir également ci-dessous la rubrique « Fertilité masculine »). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace afin d'éviter toute grossesse lorsqu'elles reçoivent Kimozo pendant toute la durée du traitement et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement.

L'allaitement doit être arrêté pendant le traitement par Kimozo.

Fertilité masculine

Kimozo peut causer une infertilité permanente. Les patients de sexe masculin doivent utiliser des mesures de contraception efficaces et ne pas procréer jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Il est recommandé de se renseigner sur la conservation du sperme avant de débiter le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre enfant peut se sentir fatigué ou somnolent avec Kimozo. Dans ce cas, attendez de voir comment ce médicament affecte votre enfant avant de le laisser monter à vélo ou faire de l'escalade ou participer à des activités dangereuses (voir rubrique 4).

Kimozo contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose de 400 mg (10 ml), c'est-à-dire qu'il est « essentiellement sans sodium ».

3. COMMENT ADMINISTRER KIMOZO ?

Veillez à toujours administrer ce médicament en suivant exactement les indications du médecin de votre enfant. Vérifiez auprès du médecin de votre enfant en cas de doute.

Posologie et durée de traitement

Le médecin de votre enfant calculera la dose de Kimozo à administrer selon la surface corporelle de votre enfant (poids, taille). Suivant la dose prescrite, le médecin ou le pharmacien de votre enfant vous indiquera le volume de suspension à lui administrer.

Kimozo peut être prescrit par le médecin de votre enfant soit seul soit en association avec un autre médicament (irinotécan ou topotécan) comme décrit dans le tableau ci-dessous.

Le médecin peut lui prescrire également d'autres traitements (par exemple, des anti-vomitifs) à prendre avant et/ou après avoir pris Kimozo pour éviter ou contrôler les nausées et vomissements.

Médicament	Doses habituellement administrées	Schéma d'administration
Kimozo seul par voie orale	Entre 100 et 200 mg/m ² de surface corporelle de l'enfant (la dose sera prescrite par le médecin en volume (mL) de suspension buvable à prélever dans le flacon de Kimozo)	Cycle de 28 jours ; une fois par jour pendant les 5 premiers jours du cycle
Kimozo par voie orale en association avec topotécan par voie intraveineuse	Kimozo : entre 90 et 150 mg/m ² de surface corporelle de l'enfant (la dose sera prescrite par le médecin en volume (mL) de suspension buvable Topotécan : entre 0,25 et 0,75 mg/m ² de surface corporelle de l'enfant administré par le personnel soignant en perfusion	Cycle de 28 jours ; une fois par jour pendant les 5 premiers jours du cycle pour Kimozo et pour topotécan
Kimozo par voie orale en association avec irinotécan par voie intraveineuse	Kimozo : entre 60 et 100 mg/m ² de surface corporelle de l'enfant (la dose sera prescrite par le médecin en volume (mL) de suspension buvable Irinotécan : entre 30 et 50 mg/m ² de surface corporelle de l'enfant administré par le personnel soignant en perfusion	Cycle de 21 jours ; une fois par jour pendant les 5 premiers jours du cycle pour Kimozo et pour irinotécan

Traitement en monothérapie

Un cycle de traitement par Kimozo en monothérapie dure 28 jours. Vous administrerez Kimozo une fois par jour à votre enfant pendant les 5 premiers jours. Le traitement débutera généralement avec une dose de 150 mg/m² de surface corporelle une fois par jour pendant les 5 premiers jours. Puis, votre enfant aura 23 jours sans Kimozo. Ceci complètera le cycle de traitement de 28 jours.

Après le jour 28, le cycle suivant commencera, habituellement à une dose supérieure de 200 mg/m² de surface corporelle. Vous administrerez à nouveau Kimozo à votre enfant une fois par jour pendant 5 jours suivis de 23 jours sans Kimozo. Une fois augmentée, la dose demeure habituellement à 200 mg/m² par jour pour les 5 jours de traitement de chaque cycle suivant à moins qu'une toxicité apparaisse. Avant chaque nouveau cycle de traitement, une analyse de sang sera prescrite par le médecin de votre enfant afin de voir si la dose de Kimozo a besoin d'être ajustée. Selon les résultats d'analyse de sang et la façon dont votre enfant tolère Kimozo pendant chaque cycle de traitement, la dose de Kimozo peut être augmentée (uniquement possible entre le premier et le deuxième cycle), identique, diminuée, retardée ou arrêtée définitivement.

Traitement en association avec topotécan ou irinotécan

Dans certains cas, Kimozo peut être administré avec autre traitement qui nécessite une modification de la dose de Kimozo et/ou la durée des cycles de traitement.

- Un cycle de traitement en association avec topotécan dure 28 jours. Kimozo est administré par voie orale, habituellement à la dose de 150 mg/m² de surface corporelle une fois par jour pendant les 5 premiers jours de chaque cycle. Topotécan est administré par voie intraveineuse, habituellement à la dose de 0,75 mg/m² de surface corporelle pendant les mêmes 5 premiers jours de chaque cycle, au moins 1 heure après l'administration de Kimozo. Puis le traitement est arrêté pendant les 23 jours suivants (total de 28 jours). Avant chaque nouveau cycle de traitement, une analyse de sang sera prescrite par le médecin de votre enfant afin de voir si la dose de Kimozo et/ou de topotécan a besoin d'être ajustée. Selon les résultats d'analyse de sang et la façon dont votre enfant tolère les médicaments pendant chaque cycle de traitement, la dose de Kimozo et/ou de topotécan peut être identique, augmentée, diminuée, retardée ou arrêtée définitivement.
- Un cycle de traitement en association avec irinotécan dure 21 jours. Kimozo est administré par voie orale, habituellement à la dose de 100 mg/m² de surface corporelle une fois par jour pendant les 5 premiers jours de chaque cycle. Irinotécan est administré par voie intraveineuse, habituellement à la dose de 50 mg/m² de surface corporelle pendant les mêmes 5 premiers jours de chaque cycle, au moins 1 heure après l'administration de Kimozo. Puis le traitement est arrêté pendant les 16 jours suivants (total de 21 jours). Avant chaque nouveau cycle de traitement, une analyse de sang sera prescrite par le médecin de votre enfant afin de voir si la dose de Kimozo et/ou d'irinotécan a besoin d'être ajustée. Selon les résultats d'analyse de sang et la façon dont votre enfant tolère les médicaments pendant chaque cycle de traitement, la dose de Kimozo et/ou d'irinotécan peut être identique, augmentée, diminuée, retardée ou arrêtée définitivement.

Suivez toujours la prescription du médecin de votre enfant.

A titre d'information, vous trouverez ci-dessous le tableau que le médecin utilisera pour déterminer le volume de suspension qu'il prescrira à votre enfant. **N'ajustez pas la dose vous-même.**

Correspondance entre la surface corporelle (SC) de l'enfant et le volume de Kimozo :

	100mg/m ²	150mg/m ²	200mg/m ²
SC (m ²)	Volume (ml)	Volume (ml)	Volume (ml)
0,27-0,30	0,7	1,1	1,4
0,31-0,34	0,8	1,2	1,6
0,35-0,38	0,9	1,4	1,8
0,39-0,42	1,0	1,5	2,0
0,43-0,46	1,1	1,7	2,2
0,47-0,50	1,2	1,8	2,4
0,51-0,54	1,3	2,0	2,6

0,55-0,58	1,4	2,1	2,8
0,59-0,62	1,5	2,3	3,0
0,63-0,66	1,6	2,4	3,2
0,67-0,70	1,7	2,6	3,4
0,71-0,74	1,8	2,7	3,6
0,75-0,78	1,9	2,9	3,8
0,79-0,82	2,0	3,0	4,0
0,83-0,86	2,1	3,2	4,2
0,87-0,90	2,2	3,3	4,4
0,91-0,94	2,3	3,5	4,6
0,95-0,98	2,4	3,6	4,8
0,99-1,02	2,5	3,8	5,0
1,03-1,06	2,6	3,9	5,2
1,07-1,10	2,7	4,1	5,4
1,11-1,14	2,8	4,2	5,6
1,15-1,18	2,9	4,4	5,8
1,19-1,22	3,0	4,5	6,0
1,23-1,26	3,1	4,7	6,2
1,27-1,30	3,2	4,8	6,4
1,31-1,34	3,3	5,0	6,6
1,35-1,38	3,4	5,1	6,8
1,39-1,42	3,5	5,3	7,0
1,43-1,46	3,6	5,4	7,2
1,47-1,50	3,7	5,6	7,4
1,51-1,54	3,8	5,7	7,6
1,55-1,58	3,9	5,9	7,8
1,59-1,62	4,0	6,0	8,0
1,63-1,66	4,1	6,2	8,2
1,67-1,70	4,2	6,3	8,4
1,71-1,74	4,3	6,5	8,6
1,75-1,78	4,4	6,6	8,8
1,79-1,82	4,5	6,8	9,0
1,83-1,86	4,6	6,9	9,2
1,87-1,90	4,7	7,1	9,4
1,91-1,94	4,8	7,2	9,6
1,95-1,98	4,9	7,4	9,8
1,99-2,02	5,0	7,5	10,0

Comment prendre Kimozo

Administrez à votre enfant la dose prescrite de Kimozo, de préférence à la même heure à chaque prise. L'enfant doit être à jeun.

Lavez-vous les mains avant et après l'administration d'une dose. Essayez immédiatement tout médicament renversé.

La boîte de Kimozo contient un flacon de suspension buvable du médicament et une seringue de dosage graduée de 5 mL. Le bouchon du flacon de Kimozo est un bouchon avec « sécurité enfant » et comprend un insert permettant l'insertion de l'embout de la seringue réduisant le risque de contamination lors de la manipulation de Kimozo.

Pour diminuer le risque d'exposition, il est recommandé de porter des gants à usage unique pour manipuler Kimozo. Si Kimozo entre en contact avec la peau, les yeux ou le nez, lavez immédiatement et abondamment la zone concernée à grande eau ; contactez dès que possible le médecin de votre enfant.

Utilisez toujours la seringue fournie dans la boîte de médicament pour l'administration de Kimozo. La seringue mise à disposition est marquée de 0,5 ml à 5 mL et a une précision de 0,1 mL.

Chaque seringue peut contenir jusqu'à 5 mL de suspension de temozolomide, avec un minimum de 0,5 mL administrable par seringue. Par conséquent, en fonction de la dose de temozolomide prescrite, vous pouvez être amené à prélever le volume de suspension correspondant à la dose à administrer à votre enfant, en 1 ou 2 fois grâce à la seringue fournie. Par exemple, pour une dose à administrer de 5,4 mL, la seringue sera remplie 2 fois, une première fois à 2,7 mL et son contenu administré à l'enfant, puis la seringue sera de nouveau remplie à 2,7 mL pour atteindre le volume total requis à administrer.

Le pharmacien dispensant le médicament veillera à préciser la dose journalière totale en volume (mL) à administrer à votre enfant et le nombre de prises (1 ou 2) et le volume en mL de chaque prise, sur la boîte de Kimozo à l'endroit prévu à cet effet.

Préparation des seringues

Quand vous préparez le médicament pour administration à l'enfant, suivez les instructions ci-dessous :

- Juste avant la préparation de la seringue, le flacon est sorti du réfrigérateur
- La suspension est réhomogénéisée manuellement et prélevée suivant le descriptif suivant :

	1. Mettre des gants à usage unique avant de manipuler la suspension.
	2. Appuyer et tourner simultanément le bouchon vers la droite (sens des aiguilles d'une montre), dégageant ainsi le couvercle.
	3. Le bouchon se trouve en position inférieure. 4. Le couvercle central se trouve en position supérieure.
	5. Tenir le flacon entre le pouce (sur la base du flacon) et l'index (sur le couvercle central). 6. Agiter vigoureusement le flacon pendant 10 secondes puis par retournement pendant 10 secondes pour homogénéiser la suspension. Cette opération est répétée trois fois.

	7. Ensuite, le flacon est examiné visuellement. La suspension doit être visuellement homogène sans agrégat ni résidu de suspension qui resterait collé aux parois du flacon. Répétez le cycle d'agitation si nécessaire.
	8. Ouvrir le couvercle central.
	9. Insérer la seringue dans le bouchon. 10. Retourner le flacon (bouchon vers le bas). 11. Tirez le piston de la seringue vers le bas, de façon à ce que la suspension soit aspirée du flacon dans la seringue, en veillant à ne pas introduire de bulles d'air dans la seringue (faire un aller-retour avec le piston pour éliminer les éventuelles bulles d'air). Tirez sur le piston précisément jusqu'au point de l'échelle de graduation correspondant au volume de la dose prescrite.
	12. Remettre le flacon à l'endroit et retirer avec précaution la seringue du bouchon , en la tenant par le corps de la seringue et non par le piston.
	13. Répéter l'opération à partir de l'étape 9 pour remplir une deuxième fois la seringue si nécessaire
	14. Refermer le flacon en tournant le bouchon vers la gauche (sens inverse des aiguilles d'une montre). Le bouchon est alors à nouveau en position fermée « sécurité enfant ». Vérifier que le bouchon est correctement fermé.
	15. Enfin, remettez le flacon au réfrigérateur pour la prochaine utilisation. Une fois le flacon ouvert, conservez-le maximum 5 jours au réfrigérateur.

Administration des seringues

Kimozo doit être pris à jeun. La suspension est administrée pure, sans dilution préalable.

1. Mettez l'embout de la seringue dans la bouche de votre enfant
2. Poussez lentement et doucement sur le piston pour introduire le médicament dans la bouche (à l'intérieur de la joue) et assurez-vous que votre enfant l'avale.
Ne pas pousser le piston violemment ni introduire le médicament à l'arrière de la bouche ou dans la gorge, car votre enfant pourrait s'étouffer.
3. Retirez la seringue de la bouche de votre enfant.
4. **Donnez à votre enfant un verre/quelques gorgées d'eau ou de jus de fruit à boire après qu'il ait avalé la suspension et assurez-vous qu'il ne reste aucun médicament dans la bouche.**

En fonction de la dose prescrite, s'il est nécessaire de compléter la dose à administrer, répétez les étapes ci-dessus à partir de l'étape 9 jusqu'à l'étape 12 pour la préparation et l'administration du complément de dose.

Après administration de la dose journalière, lavez la seringue à l'eau claire et rincez bien. Maintenez la seringue sous l'eau et actionnez le piston vers le haut et le bas plusieurs fois, pour vous assurer que l'intérieur de la seringue est propre. Laissez sécher complètement la seringue à l'air, avant de la réutiliser pour une nouvelle administration.

Revoyez la dose avec le médecin de votre enfant à chaque fois que vous commencez un nouveau

cycle, puisqu'elle peut être différente de celle du dernier cycle.

Respectez toujours la posologie indiquée par le médecin de votre enfant. En cas de doute, consultez-le.

Les erreurs sur la façon d'administrer le traitement à votre enfant pourraient avoir des conséquences sérieuses pour sa santé.

Si vous avez administré à votre enfant plus de Kimozo que vous n'auriez dû

Si votre enfant a reçu accidentellement plus de volume de suspension de Kimozo qu'il n'aurait dû, informez-en son médecin immédiatement ou rendez-vous à l'hôpital ou au centre antipoison le plus proche. Emmenez la boîte de médicament et la présente notice avec vous.

Si vous oubliez d'administrer Kimozo à votre enfant

Administrez la dose oubliée dès que possible au cours de la même journée. Si une journée entière s'est écoulée, demandez conseil au médecin de votre enfant. N'administrez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'administrer à votre enfant à moins que le médecin de votre enfant ne vous dise de le faire.

Si vous arrêtez d'administrer Kimozo à votre enfant

N'arrêtez pas d'administrer Kimozo à moins que le médecin de votre enfant ne vous l'ait indiqué ; vous risquez d'entraîner une aggravation ou une rechute de la maladie de votre enfant.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations au médecin de votre enfant ou au pharmacien ayant délivré le médicament.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Le profil de sécurité de Kimozo est basé sur les données rapportées depuis la mise sur le marché du témozolomide pour une utilisation dans des populations essentiellement adultes. Bien que les données soient limitées, la tolérance du témozolomide chez les enfants est attendue similaire à celle de l'adulte.

Informez **immédiatement** le médecin de votre enfant si votre enfant présente un des effets indésirables suivants :

- une réaction allergique (hypersensibilité) sévère (urticaire, sifflement ou toute autre difficulté respiratoire),
- un saignement non contrôlé,
- des convulsions,
- de la fièvre,
- des frissons,
- un mal de tête sévère persistant.

Le traitement par Kimozo peut provoquer une diminution du nombre de certaines cellules sanguines. Cela peut provoquer une augmentation des contusions ou des saignements, une anémie (une diminution du nombre de globules rouges), de la fièvre, et une diminution de la résistance aux infections. La diminution du taux de cellules sanguines est habituellement passagère. Dans certains cas, elle peut être prolongée et peut mener à une forme très sévère d'anémie (anémie aplasique). Votre médecin surveillera régulièrement les paramètres sanguins de votre enfant pour déterminer tout changement, et décidera si un traitement spécifique est nécessaire. Dans certains cas, la dose de Kimozo de votre enfant sera diminuée ou le traitement arrêté.

D'autres effets indésirables rapportés sont énumérés ci-dessous :

Les effets indésirables très fréquents (pouvant toucher plus de 1 patient sur 10) sont :

- perte d'appétit, difficulté à parler, mal de tête
- vomissements, nausées, diarrhée, constipation
- rash, perte de cheveux
- fatigue

Les effets indésirables fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10) sont :

- infections, infections orales
- réduction du nombre de cellules sanguines (neutropénie, lymphopénie, thrombocytopénie)
- réaction allergique
- augmentation du sucre dans le sang
- troubles de la mémoire, dépression, anxiété, confusion, incapacité à s'endormir ou à rester endormi
- troubles de la coordination et de l'équilibre
- difficulté à se concentrer, modification de l'état mental ou de la vigilance, troubles de la mémoire
- étourdissements, sensations altérées, sensation de fourmillements, secousse, goût anormal
- perte partielle de la vision, vision anormale, vision double, yeux douloureux
- surdité, bourdonnements dans les oreilles, mal d'oreille
- caillot de sang dans les poumons ou dans les jambes, hypertension
- pneumonie, souffle court, bronchite, toux, inflammation des sinus
- douleur abdominale ou à l'estomac, gêne gastrique/brûlure d'estomac, difficulté à avaler
- peau sèche, démangeaisons
- troubles musculaires, faiblesse musculaire, courbatures et douleurs musculaires
- articulations douloureuses, douleur dorsale
- miction fréquente, difficulté à se retenir d'uriner
- fièvre, symptômes pseudo-grippaux, douleur, sensation de malaise, un rhume ou la grippe
- rétention d'eau, jambes gonflées
- élévation des enzymes du foie
- perte de poids, prise de poids
- lésion liée à l'irradiation

Les effets indésirables peu fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100) sont :

- infections cérébrales (méningo-encéphalite herpétique) ayant parfois entraîné une issue fatale
- infections des plaies
- infections à cytomégalovirus nouvelles ou réactivées
- infections par le virus de l'hépatite B réactivées
- cancers secondaires incluant une leucémie
- diminution des taux de cellules sanguines (pancytopénie, anémie, leucopénie)
- tâches rouges sous la peau
- diabète insipide (les symptômes incluent une production importante d'urine et une sensation de soif), faible taux de potassium dans le sang
- troubles de l'humeur, hallucination
- paralysie partielle, modification de l'odorat
- baisse d'audition, infection de l'oreille moyenne
- palpitations (quand on sent son cœur battre), bouffées de chaleur
- estomac gonflé, difficulté à contrôler le transit intestinal, hémorroïdes, bouche sèche
- hépatite et atteinte du foie (incluant des insuffisances hépatiques fatales), cholestase, augmentation de la bilirubine
- cloques sur le corps ou dans la bouche, peau qui pèle, éruption cutanée, rougeurs de la peau avec sensations douloureuses, rash sévère avec œdème cutané (y compris sur la paume des mains et la plante des pieds)
- sensibilité accrue de la peau au soleil, urticaire, transpiration accrue, modification de la couleur de la peau
- difficulté à uriner
- saignement vaginal, irritation vaginale, menstruations absentes ou abondantes, douleur mammaire, impuissance sexuelle
- frissons, gonflement du visage, décoloration de la langue, soif, troubles dentaires
- yeux secs

Déclaration des effets secondaires

Si votre enfant ressent un quelconque effet indésirable, parlez-en à son médecin ou à votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER KIMOZO ?

Tenir ce médicament cytotoxique strictement hors de la vue et de la portée des enfants. L'ingestion accidentelle peut être fatale pour les enfants.

N'administrez pas ce médicament à votre enfant après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conservez le flacon soigneusement fermé pour protéger l'intégrité du médicament et minimiser le risque de déversement accidentel.

N'administrez pas ce médicament si vous remarquez une coloration très prononcée de la suspension buvable.

Après la première ouverture du flacon, le médicament doit être utilisé dans les 5 jours.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Respectez les procédures spécifiques en vigueur pour la manipulation et l'élimination de ce type de produit cytotoxique.

À la fin du cycle de traitement, veuillez rassembler le flacon et la seringue dans la boîte de traitement. Ramenez la boîte au pharmacien ayant délivré Kimozo. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Kimozo

- La substance active est le témozolomide.
- Les autres composants sont : gomme xanthane, acide citrique, dioxyde de silicium amorphe, sucralose, arôme Cola, benzoate de sodium (E211), eau purifiée.

Qu'est-ce que Kimozo et contenu de l'emballage extérieur

Kimozo est une suspension buvable, homogène blanche à légèrement rosée ou beige, présenté en flacon en polyéthylène-terephthalate (PET) de 30 ml avec un bouchon sécurité-enfant et un insert pour seringue de dosage pour administration orale.

Chaque boîte de Kimozo contient 1 flacon de suspension buvable et 1 seringue de dosage graduée jusqu'à 5 ml.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
France

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
France

Fabricant

COLCA MS
1 Rue de la Chaudanne
69290 GREZIEU-LA-VARENNE
France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

{mois AAAA}

PROJET