

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 132,8 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Le capsule rigide hanno un corpo bianco opaco, un involucro verde opaco e sono stampate con inchiostro nero.

Sull'involucro è stampato "Temodal". Sul corpo sono stampati "5 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temodal è indicato nel trattamento di:

- pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in associazione a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia.
- pazienti pediatriche di età ≥ 3 anni, adolescenti e adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temodal deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

Può essere somministrata una terapia antiemetica (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Temodal è somministrato in associazione a radioterapia focale (fase concomitante) e successivamente in monoterapia per un massimo di 6 cicli di temozolomide (TMZ) (fase in monoterapia).

Fase concomitante

TMZ è somministrata per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m² per 42 giorni in associazione a radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non sono raccomandate riduzioni della dose, ma, in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, settimanalmente verrà deciso se ritardare o interrompere la somministrazione di TMZ. La somministrazione di TMZ può essere continuata durante i 42 giorni di periodo concomitante (fino a un massimo di 49 giorni) se tutte le seguenti condizioni vengono soddisfatte:

- conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

Durante il trattamento deve essere effettuato settimanalmente un esame emocromocitometrico completo. Il trattamento con TMZ deve essere interrotto temporaneamente o definitivamente durante la fase concomitante in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, come indicato nella Tabella 1.

<i>Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ</i>		
Tossicità	Interruzione di TMZ ^a	Cessazione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Conta trombocitica	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: Il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte: conta assoluta dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$; conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m^2 una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m^2 se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (ANC) è $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e la conta trombocitica è $\geq 100 \times 10^9/l$. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dosi nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m^2 al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.

Durante il trattamento deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo al Giorno 22 (21 giorni dopo la prima dose di TMZ). Il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

<i>Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia</i>		
Livello di Dose	Dose di TMZ (mg/m ² /giorno)	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dosi durante i Cicli 2-6 in assenza di tossicità

<i>Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia</i>		
Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose ^a	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vedere nota b
Conta trombocitica	$< 50 \times 10^9/l$	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

a: i livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.

b: TMZ deve essere interrotto se:

- il livello di dose -1 (100 mg/m^2) provoca ancora tossicità inaccettabile
- dopo la riduzione della dose si verifica ancora lo stesso Grado 3 di tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Pazienti adulti e pediatrici di almeno 3 anni di età con glioma maligno in recidiva o progressione:

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m² una volta al giorno per i primi 5 giorni seguiti da un'interruzione del trattamento per 23 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni totali). Per i pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia la dose iniziale è di 150 mg/m² una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m² una volta al giorno, per 5 giorni in assenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di almeno 3 anni di età, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione epatica o renale

La farmacocinetica di TMZ in pazienti con funzionalità epatica normale è sovrapponibile a quella di pazienti con compromissione epatica media o moderata. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di TMZ in pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child) o renale. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche di TMZ, è improbabile che nei pazienti con grave compromissione epatica o qualsiasi grado di compromissione renale sia richiesta una riduzione della dose. Tuttavia TMZ deve essere somministrato con cautela in questi pazienti.

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra i 19 e i 78 anni, ha evidenziato che la clearance di TMZ non è influenzata dall'età. Tuttavia, nei pazienti anziani (di età > 70 anni) sembra esserci un aumentato rischio di neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temodal devono essere assunte a digiuno.

Le capsule devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua e non devono essere aperte o masticate.

Se dopo somministrazione della dose si verifica vomito, non può essere somministrata una seconda dose nello stesso giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Durante il trattamento con TMZ sono state osservate infezioni opportunistiche (come polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e riattivazione di infezioni (come HBV, CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

In alcuni casi dopo la commercializzazione, nei pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi di co-somministrazione di steroidi, è stata osservata la meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali).

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

I pazienti che hanno ricevuto TMZ in associazione a RT in uno studio pilota seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta linfocitica è richiesta una profilassi contro PCP. Se si dovesse verificare linfopenia i pazienti devono continuare la profilassi fino a che la linfopenia non sia regredita ad un grado ≤ 1 .

Si può riscontrare una più ampia ricorrenza di PCP quando TMZ viene somministrato in un regime posologico più prolungato. Comunque, tutti i pazienti trattati con TMZ, soprattutto quelli che assumono steroidi, devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di PCP indipendentemente dal regime posologico. Casi di insufficienza respiratoria fatale sono stati riportati in pazienti in terapia con TMZ, in particolare in associazione con desametasone o altri steroidi.

HBV

È stata riportata epatite dovuta a riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), in alcuni casi ad esito fatale. Esperti in malattie del fegato devono essere consultati prima di iniziare il trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con malattia attiva). Durante il trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti in modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ è stato riportato danno epatico, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica al basale. Qualora i risultati fossero anormali, prima di iniziare con TMZ i medici devono valutare il beneficio/rischio compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

Neoplasie

Sono stati riportati molto raramente anche casi di sindrome mielodisplastica e tumori maligni secondari, compresa leucemia mieloide (vedere paragrafo 4.8).

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

Prima o dopo la somministrazione di TMZ, può essere indicata una terapia antiemetica.

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

È raccomandata una profilassi antiemetica prima della dose iniziale della fase in concomitanza mentre è fortemente raccomandata durante la fase in monoterapia.

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Nei pazienti in cui si sia verificato vomito grave (Grado 3 o 4) nei precedenti cicli di trattamento, può essere necessaria una terapia antiemetica.

Parametri di laboratorio

Nei pazienti trattati con TMZ si può verificare mielosoppressione, compresa pancitopenia prolungata, che può provocare anemia aplastica, che in alcuni casi ha portato ad un esito fatale. In alcuni casi, l'esposizione a medicinali concomitanti associati ad anemia aplastica, compresi carbamazepina, fenitoina, e sulfametossazolo/trimetoprim, complica la valutazione. Prima della somministrazione devono essere valutati i seguenti parametri di laboratorio: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$. Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) od entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché ANC sia $> 1,5 \times 10^9/l$ e la conta piastrinica sia $> 100 \times 10^9/l$. Se ANC si riduce a $< 1,0 \times 10^9/l$ o la conta delle piastrine è $< 50 \times 10^9/l$ durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 e 200 mg/m^2 . La dose più bassa raccomandata è di 100 mg/m^2 .

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza clinica in merito all'uso di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età. L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

I pazienti anziani sembrano maggiormente esposti al rischio di neutropenia e trombocitopenia rispetto a quelli più giovani. Pertanto TMZ deve essere somministrato con particolare attenzione ai pazienti anziani.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio separato di fase I, la somministrazione di TMZ con ranitidina non produce alterazioni sull'assorbimento della temozolomide né sull'esposizione al suo metabolita attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC).

La somministrazione di TMZ con il cibo determina un calo del 33 % nella C_{\max} e del 9 % nell'area sotto la curva (AUC).

Poiché non si può escludere che la variazione della C_{\max} abbia significato clinico, Temodal deve essere somministrato senza cibo.

Dalla valutazione farmacocinetica della popolazione di studi di fase II è emerso che la somministrazione contemporanea di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti dei recettori H₂ o fenobarbitale non altera la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico è associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poiché TMZ non subisce metabolismo epatico ed è caratterizzata da un basso legame proteico, è improbabile che influisca sulla farmacocinetica degli altri prodotti medicinali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di TMZ in associazione con altri agenti mielosoppressivi può incrementare la possibilità di mielosoppressione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m² di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temodal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se TMZ sia escreta nel latte umano; pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con TMZ.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TMZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per l'insorgenza di senso di affaticamento e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea, affaticabilità, convulsioni ed eruzione cutanea. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni; la frequenza dei valori di laboratorio di Gradi 3-4 è riportata dopo la Tabella 4.

In pazienti con glioma in recidiva o progressione, nausea (43 %) e vomito (36 %) sono stati solitamente di Grado 1 o 2 (0 – 5 episodi di vomito in 24 ore), auto-limitanti o rapidamente controllati dalla terapia anti-emetica convenzionale. L'incidenza di nausea e vomito severi è stata pari al 4 %.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate durante l'uso post-marketing di TMZ sono elencate nella Tabella 4. Queste reazioni sono classificate in accordo alla Classificazione Sistemica Organica e alla frequenza. Le classi di frequenza sono definite in accordo alle seguenti convenzioni: Molto Comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Non comune:	Ipotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria ^f , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica ^f , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopatia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simil-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ⁱ
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^j , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamilttransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

^d Comprende neuropatia, neuropatia periferica, polineuropatia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

^f Comprende sordità, sordità bilaterale, sordità neurosensoriale, sordità monolaterale

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

^h Comprende dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio addominale

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

^j Comprende test della funzionalità epatica aumentato, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

È stata riscontrata mielosoppressione (neutropenia e trombocitopenia), che è la nota tossicità dose-limitante per la maggior parte degli agenti citotossici, compresa TMZ. Quando l'alterazione dei

parametri di laboratorio si somma agli effetti indesiderati durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8 % dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofili di Grado 3 o 4 comprendente eventi neutropenici. Nel 14 % dei pazienti che hanno ricevuto TMZ sono state osservate alterazioni trombotiche di Grado 3 o 4, compresi eventi trombocitopenici.

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

Trombocitopenia e neutropenia di grado 3 o 4 si sono verificate rispettivamente nel 19 % e 17 % dei pazienti trattati per glioma maligno. Ciò ha determinato ospedalizzazione e/o interruzione del trattamento con TMZ rispettivamente nell'8 % e 4 % dei pazienti. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, e di trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %, nelle donne rispetto agli uomini, al primo ciclo di terapia. In un set di dati relativi a 400 soggetti con glioma ricorrente, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nell'8 % di soggetti femmine vs il 4 % di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine vs il 3 % di maschi, al primo ciclo di terapia. In uno studio con 288 soggetti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nel 3 % dei soggetti femmine vs lo 0 % dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1 % di soggetti femmine vs lo 0 % di maschi, al primo ciclo di terapia.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco encefalico o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. Sebbene i dati siano limitati, ci si aspetta che la tolleranza nei bambini sia simile a quella degli adulti. Non è stata stabilita la sicurezza di TMZ nei bambini di età inferiore a 3 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state valutate clinicamente in pazienti dosi di 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m² (dose totale per ciclo nei 5 giorni). La tossicità ematologica è stata dose-limitante ed è stata riportata ad ogni dose ma è attesa come più grave alle dosi più alte. Un paziente ha assunto un sovradosaggio di 10.000 mg (dose totale per singolo ciclo, in 5 giorni) e le reazioni avverse riportate sono state pancitopenia, piressia, insufficienza multifunzionale e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando effetti indesiderati che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03

Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nel composto attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC). Si pensa che la citotossicità dell'MTIC sia dovuta principalmente alla alchilazione alla posizione O⁶ della guanina con un'ulteriore alchilazione alla posizione N⁷. Si pensa che le lesioni citotossiche che si sviluppano conseguentemente coinvolgano la riparazione aberrante dell'addotto metilico.

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Un totale di 573 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o TMZ + RT (n=287) o RT da sola (n=286). I pazienti nel braccio TMZ + RT hanno ricevuto in concomitanza TMZ (75 mg/m²) una volta al giorno, iniziando al primo giorno della RT fino all'ultimo giorno della RT, per 42 giorni (con un massimo di 49 giorni). Questa fase è stata seguita dalla somministrazione di TMZ in monoterapia (150 - 200 mg/m²) nei Giorni 1 - 5 di ciascun ciclo di 28 giorni, fino a un massimo di 6 cicli, iniziando 4 settimane dopo la fine della RT. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto solo RT. Durante la RT e la terapia combinata con TMZ è stata richiesta una profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ è stata somministrata come terapia di salvataggio nella fase di follow-up in 161 pazienti dei 282 (57 %) nel braccio della sola RT e in 62 pazienti dei 277 (22 %) nel braccio TMZ + RT.

L'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza totale è stato 1,59 (95 % CI per HR=1,33 - 1,91) con un log-rank p < 0,0001 a favore del braccio TMZ. La probabilità stimata di sopravvivenza a 2 o più anni (26 % vs 10 %) è più alta nel braccio di RT + TMZ. L'aggiunta di TMZ concomitante a RT, seguita da TMZ in monoterapia, nel trattamento dei pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi, ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza totale (OS) rispetto a RT da sola (Figura 1).

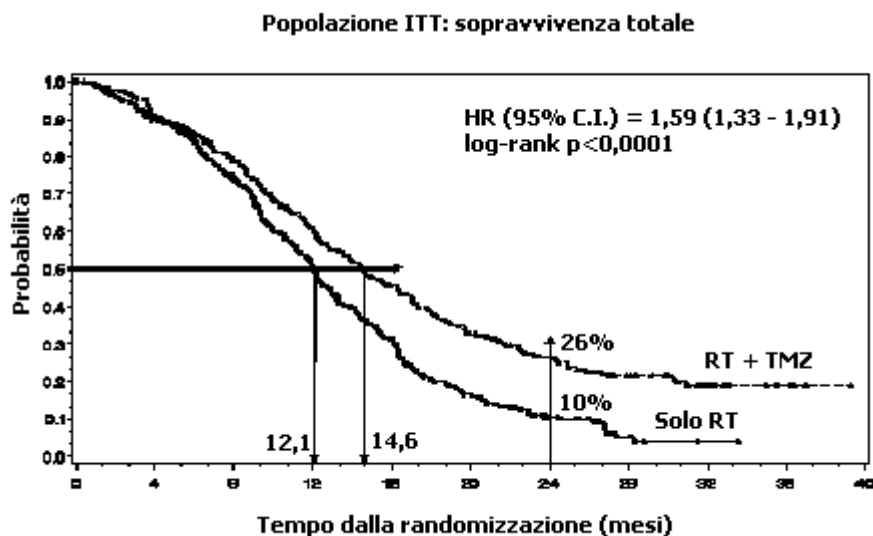


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

I risultati dello studio non sono stati in linea nel sottogruppo di pazienti con un basso performance status (WHO PS=2, n=70), in cui la sopravvivenza totale e il tempo di progressione furono simili in entrambi i bracci. Tuttavia in questo gruppo di pazienti non sembra essere presente un livello di rischio non accettabile.

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivato dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29 % dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazina su 225 pazienti (il 67 % dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19 %, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la sopravvivenza mediana globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8 %.

Nello studio randomizzato con controllo attivo, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per TMZ che per la procarbazina (21 % verso 8 %, rispettivamente - chi quadrato $p = 0,008$) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (test log rank $p = 0,0063$). La sopravvivenza mediana per TMZ e procarbazina è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank $p = 0,33$). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravvissuti è stata significativamente maggiore nel braccio di TMZ (60 %) che in quello della procarbazina (44 %) (chi-quadrato $p = 0,019$). Un beneficio è stato riscontrato nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con un KPS ≥ 80 .

I dati sul tempo di peggioramento dello stato neurologico sono stati favorevoli per TMZ rispetto alla procarbazina come anche i dati sul tempo di peggioramento del performance status (Diminuzione di KPS a < 70 , o un calo di almeno 30 punti). I tempi mediani di progressione in questi endpoint sono stati da 0,7 a 2,1 mesi più lunghi per TMZ che per la procarbazina (test log rank $p = < 0,01$ a $0,03$).

Astrocitoma anaplastico ricorrente

In uno studio multicentrico, prospettico di fase II atto a valutare la sicurezza e l'efficacia di TMZ orale nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la PFS a 6 mesi è stata pari al 46 %. La PFS mediana è stata di 5,4 mesi. La sopravvivenza mediana globale era di 14,6 mesi. Il tasso di risposta, basato sulla valutazione del revisore centrale, è stato del 35 % (13 RC e 43 RP) per il gruppo di popolazione intent-to-treat (ITT) $n=162$. Per 43 pazienti è stata riportata malattia stabile. La sopravvivenza a 6 mesi libera da eventi per la popolazione ITT, è stata del 44 % con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi; tali risultati sono simili a quelli per la sopravvivenza senza progressione. Per quanto riguarda la popolazione eleggibile per istologia, i risultati di efficacia sono stati simili. L'ottenimento di una risposta radiologica obiettiva od il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco cerebrale o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. La tolleranza a TMZ è risultata simile agli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-amino-imidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la

citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O⁶ e N⁷ della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è ~ 2,4 % e 23 %, rispettivamente. *In vivo*, t_{1/2} di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, e pari a 1,8 h.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale in pazienti adulti, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (tempi medi fra 0,5 e 1,5 ore). Dopo somministrazione orale di TMZ marcata con ¹⁴C, l'escrezione fecale media di ¹⁴C nei 7 giorni successivi alla dose era pari allo 0,8 % a dimostrazione di un completo assorbimento.

Distribuzione

TMZ è caratterizzata da una bassa tendenza a legarsi alle proteine (dal 10 % al 20 %) e quindi non si prevede che interagisca con agenti che si legano fortemente alle proteine.

Gli studi PET nell'uomo ed i dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale CSF. La penetrazione nel CSF è stata confermata in un paziente; l'esposizione del CSF calcolata sulla base dell'AUC di TMZ, era circa il 30 % di quella del plasma, risultato coerente con i dati nell'animale.

Eliminazione

L'emivita (t_{1/2}) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di ¹⁴C è la renale. In seguito a somministrazione orale circa il 5 % - 10 % della dose viene recuperato immodificato nelle urine nelle 24 ore ed il resto escreto come acido temozolomide, 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC) o come metaboliti polari non identificati.

Le concentrazioni plasmatiche aumentano in modo dose-correlato. Clearance plasmatica, volume di distribuzione e tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/m² per ciclo sia nei bambini che negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi di tossicità per ciclo singolo (5 giorni di trattamento e 23 senza trattamento), per 3 e 6 cicli nel ratto e nel cane. I bersagli primari di tossicità includevano il midollo osseo, il sistema linforeticolare, i testicoli ed il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori, che risultavano letali nel 60 %-100 % dei ratti e cani esaminati, si è verificata degenerazione della retina. La maggior parte degli effetti tossici si sono rivelati reversibili, fatta eccezione per gli eventi avversi a carico del sistema riproduttivo maschile e per la degenerazione retinica. Tuttavia, poiché le dosi che determinano la degenerazione retinica sono comprese nell'intervallo delle dosi letali, e non sono stati osservati effetti confrontabili negli studi clinici, non è stata attribuita rilevanza clinica a questo risultato.

TMZ è un agente alchilante embriotossico, teratogeno e genotossico. TMZ è più tossica nel ratto e nel cane che nell'uomo, e il dosaggio clinico si avvicina alla minima dose letale per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano

carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

I risultati del test Ames/salmonella e del test di aberrazione cromosomica del linfocita di sangue periferico umano (HPBL) hanno mostrato risposta positiva di mutagenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Involucro della capsula:

gelatina,
biossido di titanio (E 171),
sodio lauril solfato,
ossido di ferro giallo (E 172),
indaco carminio (E 132),

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
glicole propilenico,
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,
ossido di ferro nero (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Presentazione in flacone

Non conservare a temperatura superiore a 30 C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

Presentazione in bustina

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Presentazione in flacone

Flaconi di vetro ambrato di tipo I con chiusure in polipropilene a prova di bambino contenenti 5 o 20 capsule rigide.

La scatola contiene un flacone.

Presentazione in bustina

Le bustine sono composte da polietilene lineare a bassa densità (strato più interno), alluminio o polietilene tereftalato.

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida ed è fornita in una scatola di cartone.

La scatola contiene 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non aprire le capsule. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto della polvere in essa contenuta con la pelle o le mucose. Se si verificasse un contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

I pazienti devono essere avvisati di tenere le capsule fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/001
EU/1/98/096/002
EU/1/98/096/024
EU/1/98/096/025

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 gennaio 1999

Data del rinnovo più recente: 26 gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 20 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 182,2 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Le capsule rigide hanno un corpo bianco opaco, un involucro giallo opaco e sono stampate con inchiostro nero.

Sull'involucro è stampato "Temodal". Sul corpo sono stampati "20 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temodal è indicato nel trattamento di:

- pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in associazione a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia.
- pazienti pediatriche di età ≥ 3 anni, adolescenti e adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temodal deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

Può essere somministrata una terapia antiemetica (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Temodal è somministrato in associazione a radioterapia focale (fase concomitante) e successivamente in monoterapia per un massimo di 6 cicli di temozolomide (TMZ) (fase in monoterapia).

Fase concomitante

TMZ è somministrata per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m^2 per 42 giorni in associazione a radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non sono raccomandate riduzioni della dose, ma, in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, settimanalmente verrà deciso se ritardare o interrompere la somministrazione di TMZ. La somministrazione di TMZ può essere continuata durante i 42 giorni di periodo concomitante (fino a un massimo di 49 giorni) se tutte le seguenti condizioni vengono soddisfatte:

- conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

Durante il trattamento deve essere effettuato settimanalmente un esame emocromocitometrico completo. Il trattamento con TMZ deve essere interrotto temporaneamente o definitivamente durante la fase concomitante in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, come indicato nella Tabella 1.

<i>Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ</i>		
Tossicità	Interruzione di TMZ ^a	Cessazione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofil	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Conta trombocitica	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: Il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte: conta assoluta dei neutrofil $\geq 1,5 \times 10^9/l$; conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m^2 una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m^2 se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofil (ANC) è $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e la conta trombocitica è $\geq 100 \times 10^9/l$. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dosi nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m^2 al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.

Durante il trattamento deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo al Giorno 22 (21 giorni dopo la prima dose di TMZ). Il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

<i>Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia</i>		
Livello di Dose	Dose di TMZ (mg/m ² /giorno)	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dosi durante i Cicli 2-6 in assenza di tossicità

<i>Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia</i>		
Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose ^a	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
Conta trombocitica	< 50 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

a: i livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.

b: TMZ deve essere interrotto se:

- il livello di dose -1 (100 mg/m²) provoca ancora tossicità inaccettabile
- dopo la riduzione della dose si verifica ancora lo stesso Grado 3 di tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Pazienti adulti e pediatrici di almeno 3 anni di età con glioma maligno in recidiva o progressione:

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m² una volta al giorno per i primi 5 giorni seguiti da un'interruzione del trattamento per 23 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni totali). Per i pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia la dose iniziale è di 150 mg/m² una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m² una volta al giorno, per 5 giorni in assenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di almeno 3 anni di età, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione epatica o renale

La farmacocinetica di TMZ in pazienti con funzionalità epatica normale è sovrapponibile a quella di pazienti con compromissione epatica media o moderata. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di TMZ in pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child) o renale. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche di TMZ, è improbabile che nei pazienti con grave compromissione epatica o qualsiasi grado di compromissione renale sia richiesta una riduzione della dose. Tuttavia TMZ deve essere somministrato con cautela in questi pazienti.

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra i 19 e i 78 anni, ha evidenziato che la clearance di TMZ non è influenzata dall'età. Tuttavia, nei pazienti anziani (di età > 70 anni) sembra esserci un aumentato rischio di neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temodal devono essere assunte a digiuno.

Le capsule devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua e non devono essere aperte o masticate.

Se dopo somministrazione della dose si verifica vomito, non può essere somministrata una seconda dose nello stesso giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Durante il trattamento con TMZ sono state osservate infezioni opportunistiche (come polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e riattivazione di infezioni (come HBV, CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

In alcuni casi dopo la commercializzazione, nei pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi di co-somministrazione di steroidi, è stata osservata la meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali).

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

I pazienti che hanno ricevuto TMZ in associazione a RT in uno studio pilota seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta linfocitica è richiesta una profilassi contro PCP. Se si dovesse verificare linfopenia i pazienti devono continuare la profilassi fino a che la linfopenia non sia regredita ad un grado ≤ 1 .

Si può riscontrare una più ampia ricorrenza di PCP quando TMZ viene somministrato in un regime posologico più prolungato. Comunque, tutti i pazienti trattati con TMZ, soprattutto quelli che assumono steroidi, devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di PCP indipendentemente dal regime posologico. Casi di insufficienza respiratoria fatale sono stati riportati in pazienti in terapia con TMZ, in particolare in associazione con desametasone o altri steroidi.

HBV

È stata riportata epatite dovuta a riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), in alcuni casi ad esito fatale. Esperti in malattie del fegato devono essere consultati prima di iniziare il trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con malattia attiva). Durante il trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti in modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ è stato riportato danno epatico, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica al basale. Qualora i risultati fossero anormali, prima di iniziare con TMZ i medici devono valutare il beneficio/rischio compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

Neoplasie

Sono stati riportati molto raramente anche casi di sindrome mielodisplastica e tumori maligni secondari, compresa leucemia mieloide (vedere paragrafo 4.8).

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

Prima o dopo la somministrazione di TMZ, può essere indicata una terapia antiemetica.

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

È raccomandata una profilassi antiemetica prima della dose iniziale della fase in concomitanza mentre è fortemente raccomandata durante la fase in monoterapia.

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Nei pazienti in cui si sia verificato vomito grave (Grado 3 o 4) nei precedenti cicli di trattamento, può essere necessaria una terapia antiemetica.

Parametri di laboratorio

Nei pazienti trattati con TMZ si può verificare mielosoppressione, compresa pancitopenia prolungata, che può provocare anemia aplastica, che in alcuni casi ha portato ad un esito fatale. In alcuni casi, l'esposizione a medicinali concomitanti associati ad anemia aplastica, compresi carbamazepina, fenitoina, e sulfametossazolo/trimetoprim, complica la valutazione. Prima della somministrazione devono essere valutati i seguenti parametri di laboratorio: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$. Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) od entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché ANC sia $> 1,5 \times 10^9/l$ e la conta piastrinica sia $> 100 \times 10^9/l$. Se ANC si riduce a $< 1,0 \times 10^9/l$ o la conta delle piastrine è $< 50 \times 10^9/l$ durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 e 200 mg/m^2 . La dose più bassa raccomandata è di 100 mg/m^2 .

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza clinica in merito all'uso di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età.

L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

I pazienti anziani sembrano maggiormente esposti al rischio di neutropenia e trombocitopenia rispetto a quelli più giovani. Pertanto TMZ deve essere somministrato con particolare attenzione ai pazienti anziani.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio separato di fase I, la somministrazione di TMZ con ranitidina non produce alterazioni sull'assorbimento della temozolomide né sull'esposizione al suo metabolita attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC).

La somministrazione di TMZ con il cibo determina un calo del 33 % nella C_{max} e del 9 % nell'area sotto la curva (AUC).

Poiché non si può escludere che la variazione della C_{max} abbia significato clinico, Temodal deve essere somministrato senza cibo.

Dalla valutazione farmacocinetica della popolazione di studi di fase II è emerso che la somministrazione contemporanea di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti dei recettori H_2 o fenobarbitale non altera la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico è associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poiché TMZ non subisce metabolismo epatico ed è caratterizzata da un basso legame proteico, è improbabile che influisca sulla farmacocinetica degli altri prodotti medicinali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di TMZ in associazione con altri agenti mielosoppressivi può incrementare la possibilità di mielosoppressione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m² di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temodal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se TMZ sia escreta nel latte umano; pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con TMZ.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TMZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per l'insorgenza di senso di affaticamento e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea, affaticabilità, convulsioni ed eruzione cutanea. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni; la frequenza dei valori di laboratorio di Gradi 3-4 è riportata dopo la Tabella 4.

In pazienti con glioma in recidiva o progressione, nausea (43 %) e vomito (36 %) sono stati solitamente di Grado 1 o 2 (0 – 5 episodi di vomito in 24 ore), auto-limitanti o rapidamente controllati dalla terapia anti-emetica convenzionale. L'incidenza di nausea e vomito severi è stata pari al 4 %.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate durante l'uso post-marketing di TMZ sono elencate nella Tabella 4. Queste reazioni sono classificate in accordo alla Classificazione Sistemica Organica e alla frequenza. Le classi di frequenza sono definite in accordo alle seguenti convenzioni: Molto Comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria [†] , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica [†] , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopatia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simil-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ^l
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^l , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamilttransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

^d Comprende neuropatia, neuropatia periferica, polineuropatia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

^f Comprende sordità, sordità bilaterale, sordità neurosensoriale, sordità monolaterale

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

^h Comprende dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio addominale

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

^j Comprende test della funzionalità epatica aumentato, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

È stata riscontrata mielosoppressione (neutropenia e trombocitopenia), che è la nota tossicità dose-limitante per la maggior parte degli agenti citotossici, compresa TMZ. Quando l'alterazione dei parametri di laboratorio si somma agli effetti indesiderati durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8 % dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofili di Grado 3 o 4 comprendente eventi neutropenici. Nel 14 % dei pazienti che hanno ricevuto TMZ sono state osservate alterazioni trombocitiche di Grado 3 o 4, compresi eventi trombocitopenici.

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

Trombocitopenia e neutropenia di grado 3 o 4 si sono verificate rispettivamente nel 19 % e 17 % dei pazienti trattati per glioma maligno. Ciò ha determinato ospedalizzazione e/o interruzione del trattamento con TMZ rispettivamente nell'8 % e 4 % dei pazienti. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, e di trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %, nelle donne rispetto agli uomini, al primo ciclo di terapia. In un set di dati relativi a 400 soggetti con glioma ricorrente, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nell'8 % di soggetti femmine vs il 4 % di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine vs il 3 % di maschi, al primo ciclo di terapia. In uno studio con 288 soggetti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nel 3 % dei soggetti femmine vs lo 0 % dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1 % di soggetti femmine vs lo 0 % di maschi, al primo ciclo di terapia.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco encefalico o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. Sebbene i dati siano limitati, ci si aspetta che la tolleranza nei bambini sia simile a quella degli adulti. Non è stata stabilita la sicurezza di TMZ nei bambini di età inferiore a 3 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state valutate clinicamente in pazienti dosi di 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m² (dose totale per ciclo nei 5 giorni). La tossicità ematologica è stata dose-limitante ed è stata riportata ad ogni dose ma è attesa come più grave alle dosi più alte. Un paziente ha assunto un sovradosaggio di 10.000 mg (dose totale per singolo ciclo, in 5 giorni) e le reazioni avverse riportate sono state pancitopenia, piressia,

insufficienza multifunzionale e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando effetti indesiderati che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03.

Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nel composto attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC). Si pensa che la citotossicità dell'MTIC sia dovuta principalmente alla alchilazione alla posizione O⁶ della guanina con un'ulteriore alchilazione alla posizione N⁷. Si pensa che le lesioni citotossiche che si sviluppano conseguentemente coinvolgono la riparazione aberrante dell'addotto metilico.

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Un totale di 573 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o TMZ + RT (n=287) o RT da sola (n=286). I pazienti nel braccio TMZ + RT hanno ricevuto in concomitanza TMZ (75 mg/m²) una volta al giorno, iniziando al primo giorno della RT fino all'ultimo giorno della RT, per 42 giorni (con un massimo di 49 giorni). Questa fase è stata seguita dalla somministrazione di TMZ in monoterapia (150 - 200 mg/m²) nei Giorni 1 - 5 di ciascun ciclo di 28 giorni, fino a un massimo di 6 cicli, iniziando 4 settimane dopo la fine della RT. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto solo RT. Durante la RT e la terapia combinata con TMZ è stata richiesta una profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ è stata somministrata come terapia di salvataggio nella fase di follow-up in 161 pazienti dei 282 (57 %) nel braccio della sola RT e in 62 pazienti dei 277 (22 %) nel braccio TMZ + RT.

L'*hazard ratio* (HR) per la sopravvivenza totale è stato 1,59 (95 % CI per HR=1,33 – 1,91) con un log-rank $p < 0,0001$ a favore del braccio TMZ. La probabilità stimata di sopravvivenza a 2 o più anni (26 % vs 10 %) è più alta nel braccio di RT + TMZ. L'aggiunta di TMZ concomitante a RT, seguita da TMZ in monoterapia, nel trattamento dei pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi, ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza totale (OS) rispetto a RT da sola (Figura 1).

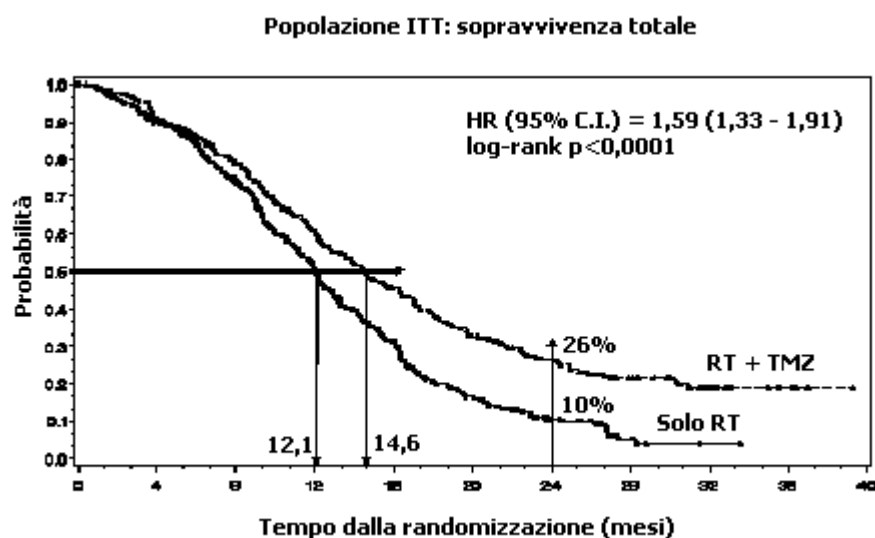


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

I risultati dello studio non sono stati in linea nel sottogruppo di pazienti con un basso performance status (WHO PS=2, n=70), in cui la sopravvivenza totale e il tempo di progressione furono simili in entrambi i bracci. Tuttavia in questo gruppo di pazienti non sembra essere presente un livello di rischio non accettabile.

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivato dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29 % dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazina su 225 pazienti (il 67 % dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19 %, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la sopravvivenza mediana globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8 %.

Nello studio randomizzato con controllo attivo, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per TMZ che per la procarbazina (21 % verso 8 %, rispettivamente - chi quadrato p = 0,008) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (test log rank p = 0,0063). La sopravvivenza mediana per TMZ e procarbazina è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank p = 0,33). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravvissuti è stata significativamente maggiore nel braccio di TMZ (60 %) che in quello della procarbazina (44 %) (chi-quadrato p = 0,019). Un beneficio è stato riscontrato nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con un KPS ≥ 80 .

I dati sul tempo di peggioramento dello stato neurologico sono stati favorevoli per TMZ rispetto alla procarbazina come anche i dati sul tempo di peggioramento del performance status (Diminuzione di KPS a < 70, o un calo di almeno 30 punti). I tempi mediani di progressione in questi endpoint sono stati da 0,7 a 2,1 mesi più lunghi per TMZ che per la procarbazina (test log rank p = < 0,01 a 0,03).

Astrocitoma anaplastico ricorrente

In uno studio multicentrico, prospettico di fase II atto a valutare la sicurezza e l'efficacia di TMZ orale nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la PFS a 6 mesi è stata pari al 46 %. La PFS mediana è stata di 5,4 mesi. La sopravvivenza mediana globale era di 14,6 mesi. Il tasso di risposta, basato sulla valutazione del revisore centrale, è stato del 35 % (13 RC e 43 RP) per il

gruppo di popolazione intent-to-treat (ITT) n=162. Per 43 pazienti è stata riportata malattia stabile. La sopravvivenza a 6 mesi libera da eventi per la popolazione ITT, è stata del 44 % con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi; tali risultati sono simili a quelli per la sopravvivenza senza progressione. Per quanto riguarda la popolazione eleggibile per istologia, i risultati di efficacia sono stati simili. L'ottenimento di una risposta radiologica obiettiva od il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco cerebrale o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. La tolleranza a TMZ è risultata simile agli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O⁶ e N⁷ della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è ~ 2,4 % e 23 %, rispettivamente. *In vivo*, t_{1/2} di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, e pari a 1,8 h.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale in pazienti adulti, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (tempi medi fra 0,5 e 1,5 ore). Dopo somministrazione orale di TMZ marcata con ¹⁴C, l'escrezione fecale media di ¹⁴C nei 7 giorni successivi alla dose era pari allo 0,8 % a dimostrazione di un completo assorbimento.

Distribuzione

TMZ è caratterizzata da una bassa tendenza a legarsi alle proteine (dal 10 % al 20 %) e quindi non si prevede che interagisca con agenti che si legano fortemente alle proteine.

Gli studi PET nell'uomo ed i dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale CSF. La penetrazione nel CSF è stata confermata in un paziente; l'esposizione del CSF calcolata sulla base dell'AUC di TMZ, era circa il 30 % di quella del plasma, risultato coerente con i dati nell'animale.

Eliminazione

L'emivita (t_{1/2}) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di ¹⁴C è la renale. In seguito a somministrazione orale circa il 5 % - 10 % della dose viene recuperato immodificato nelle urine nelle 24 ore ed il resto escreto come acido temozolomide, 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC) o come metaboliti polari non identificati.

Le concentrazioni plasmatiche aumentano in modo dose-correlato. Clearance plasmatica, volume di distribuzione e tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/m² per ciclo sia nei bambini che negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi di tossicità per ciclo singolo (5 giorni di trattamento e 23 senza trattamento), per 3 e 6 cicli nel ratto e nel cane. I bersagli primari di tossicità includevano il midollo osseo, il sistema linforeticolare, i testicoli ed il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori, che risultavano letali nel 60 %-100 % dei ratti e cani esaminati, si è verificata degenerazione della retina. La maggior parte degli effetti tossici si sono rivelati reversibili, fatta eccezione per gli eventi avversi a carico del sistema riproduttivo maschile e per la degenerazione retinica. Tuttavia, poiché le dosi che determinano la degenerazione retinica sono comprese nell'intervallo delle dosi letali, e non sono stati osservati effetti confrontabili negli studi clinici, non è stata attribuita rilevanza clinica a questo risultato.

TMZ è un agente alchilante embriotossico, teratogeno e genotossico. TMZ è più tossica nel ratto e nel cane che nell'uomo, e il dosaggio clinico si avvicina alla minima dose letale per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

I risultati del test Ames/salmonella e del test di aberrazione cromosomica del linfocita di sangue periferico umano (HPBL) hanno mostrato risposta positiva di mutagenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Involucro della capsula:

gelatina,
biossido di titanio (E 171),
sodio lauril solfato,
ossido di ferro giallo (E 172)

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
glicole propilenico,
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,
ossido di ferro nero (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Presentazione in flacone

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Tenere il flacone ben chiuso.

Presentazione in bustina

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Presentazione in flacone

Flaconi di vetro ambrato di tipo I con chiusure in polipropilene a prova di bambino contenenti 5 o 20 capsule rigide.

La scatola contiene un flacone.

Presentazione in bustina

Le bustine sono composte da polietilene lineare a bassa densità (strato più interno), alluminio o polietilene tereftalato.

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida ed è fornita in una scatola di cartone.

La scatola contiene 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non aprire le capsule. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto della polvere in essa contenuta con la pelle o le mucose. Se si verificasse un contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

I pazienti devono essere avvisati di tenere le capsule fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/003
EU/1/98/096/004
EU/1/98/096/013
EU/1/98/096/014

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 gennaio 1999
Data del rinnovo più recente: 26 gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 175,7 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Le capsule rigide hanno un corpo bianco opaco, un involucro rosa opaco e sono stampate con inchiostro nero.

Sull'involucro è stampato "Temodal". Sul corpo sono stampati "100 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temodal è indicato nel trattamento di:

- pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in associazione a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia.
- pazienti pediatriche di età ≥ 3 anni, adolescenti e adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temodal deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

Può essere somministrata una terapia antiemetica (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Temodal è somministrato in associazione a radioterapia focale (fase concomitante) e successivamente in monoterapia per un massimo di 6 cicli di temozolomide (TMZ) (fase in monoterapia).

Fase concomitante

TMZ è somministrata per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m^2 per 42 giorni in associazione a radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non sono raccomandate riduzioni della dose, ma, in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, settimanalmente verrà deciso se ritardare o interrompere la somministrazione di TMZ. La somministrazione di TMZ può essere continuata durante i 42 giorni di periodo concomitante (fino a un massimo di 49 giorni) se tutte le seguenti condizioni vengono soddisfatte:

- conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

Durante il trattamento deve essere effettuato settimanalmente un esame emocromocitometrico completo. Il trattamento con TMZ deve essere interrotto temporaneamente o definitivamente durante la fase concomitante in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, come indicato nella Tabella 1.

<i>Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ</i>		
Tossicità	Interruzione di TMZ ^a	Cessazione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Conta trombocitica	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: Il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte: conta assoluta dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$; conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m^2 una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m^2 se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (ANC) è $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e la conta trombocitica è $\geq 100 \times 10^9/l$. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dosi nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m^2 al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.

Durante il trattamento deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo al Giorno 22 (21 giorni dopo la prima dose di TMZ). Il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

<i>Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia</i>		
Livello di Dose	Dose di TMZ (mg/m ² /giorno)	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dosi durante i Cicli 2-6 in assenza di tossicità

<i>Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia</i>		
Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose ^a	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vedere nota b
Conta trombocitica	$< 50 \times 10^9/l$	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

a: i livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.

b: TMZ deve essere interrotto se:

- il livello di dose -1 (100 mg/m²) provoca ancora tossicità inaccettabile
- dopo la riduzione della dose si verifica ancora lo stesso Grado 3 di tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Pazienti adulti e pediatrici di almeno 3 anni di età con glioma maligno in recidiva o progressione:

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m² una volta al giorno per i primi 5 giorni seguiti da un'interruzione del trattamento per 23 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni totali). Per i pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia la dose iniziale è di 150 mg/m² una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m² una volta al giorno, per 5 giorni in assenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di almeno 3 anni di età, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione epatica o renale

La farmacocinetica di TMZ in pazienti con funzionalità epatica normale è sovrapponibile a quella di pazienti con compromissione epatica media o moderata. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di TMZ in pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child) o renale. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche di TMZ, è improbabile che nei pazienti con grave compromissione epatica o qualsiasi grado di compromissione renale sia richiesta una riduzione della dose. Tuttavia TMZ deve essere somministrato con cautela in questi pazienti.

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra i 19 e i 78 anni, ha evidenziato che la clearance di TMZ non è influenzata dall'età. Tuttavia, nei pazienti anziani (di età > 70 anni) sembra esserci un aumentato rischio di neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temodal devono essere assunte a digiuno.

Le capsule devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua e non devono essere aperte o masticate.

Se dopo somministrazione della dose si verifica vomito, non può essere somministrata una seconda dose nello stesso giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Durante il trattamento con TMZ sono state osservate infezioni opportunistiche (come polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e riattivazione di infezioni (come HBV, CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

In alcuni casi dopo la commercializzazione, nei pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi di co-somministrazione di steroidi, è stata osservata la meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali).

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

I pazienti che hanno ricevuto TMZ in associazione a RT in uno studio pilota seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta linfocitica è richiesta una profilassi contro PCP. Se si dovesse verificare linfopenia i pazienti devono continuare la profilassi fino a che la linfopenia non sia regredita ad un grado ≤ 1 .

Si può riscontrare una più ampia ricorrenza di PCP quando TMZ viene somministrato in un regime posologico più prolungato. Comunque, tutti i pazienti trattati con TMZ, soprattutto quelli che assumono steroidi, devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di PCP indipendentemente dal regime posologico. Casi di insufficienza respiratoria fatale sono stati riportati in pazienti in terapia con TMZ, in particolare in associazione con desametasone o altri steroidi.

HBV

È stata riportata epatite dovuta a riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), in alcuni casi ad esito fatale. Esperti in malattie del fegato devono essere consultati prima di iniziare il trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con malattia attiva). Durante il trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti in modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ è stato riportato danno epatico, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica al basale. Qualora i risultati fossero anormali, prima di iniziare con TMZ i medici devono valutare il beneficio/rischio compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

Neoplasie

Sono stati riportati molto raramente anche casi di sindrome mielodisplastica e tumori maligni secondari, compresa leucemia mieloide (vedere paragrafo 4.8).

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

Prima o dopo la somministrazione di TMZ, può essere indicata una terapia antiemetica.

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

È raccomandata una profilassi antiemetica prima della dose iniziale della fase in concomitanza mentre è fortemente raccomandata durante la fase in monoterapia.

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Nei pazienti in cui si sia verificato vomito grave (Grado 3 o 4) nei precedenti cicli di trattamento, può essere necessaria una terapia antiemetica.

Parametri di laboratorio

Nei pazienti trattati con TMZ si può verificare mielosoppressione, compresa pancitopenia prolungata, che può provocare anemia aplastica, che in alcuni casi ha portato ad un esito fatale. In alcuni casi, l'esposizione a medicinali concomitanti associati ad anemia aplastica, compresi carbamazepina, fenitoina, e sulfametossazolo/trimetoprim, complica la valutazione. Prima della somministrazione devono essere valutati i seguenti parametri di laboratorio: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$. Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) od entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché ANC sia $> 1,5 \times 10^9/l$ e la conta piastrinica sia $> 100 \times 10^9/l$. Se ANC si riduce a $< 1,0 \times 10^9/l$ o la conta delle piastrine è $< 50 \times 10^9/l$ durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 e 200 mg/m^2 . La dose più bassa raccomandata è di 100 mg/m^2 .

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza clinica in merito all'uso di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età.

L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

I pazienti anziani sembrano maggiormente esposti al rischio di neutropenia e trombocitopenia rispetto a quelli più giovani. Pertanto TMZ deve essere somministrato con particolare attenzione ai pazienti anziani.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio separato di fase I, la somministrazione di TMZ con ranitidina non produce alterazioni sull'assorbimento della temozolomide né sull'esposizione al suo metabolita attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC).

La somministrazione di TMZ con il cibo determina un calo del 33 % nella C_{max} e del 9 % nell'area sotto la curva (AUC).

Poiché non si può escludere che la variazione della C_{max} abbia significato clinico, Temodal deve essere somministrato senza cibo.

Dalla valutazione farmacocinetica della popolazione di studi di fase II è emerso che la somministrazione contemporanea di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti dei recettori H_2 o fenobarbitale non altera la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico è associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poiché TMZ non subisce metabolismo epatico ed è caratterizzata da un basso legame proteico, è improbabile che influisca sulla farmacocinetica degli altri prodotti medicinali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di TMZ in associazione con altri agenti mielosoppressivi può incrementare la possibilità di mielosoppressione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m² di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temodal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se TMZ sia escreta nel latte umano; pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con TMZ.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TMZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per l'insorgenza di senso di affaticamento e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea, affaticabilità, convulsioni ed eruzione cutanea. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni; la frequenza dei valori di laboratorio di Gradi 3-4 è riportata dopo la Tabella 4.

In pazienti con glioma in recidiva o progressione, nausea (43 %) e vomito (36 %) sono stati solitamente di Grado 1 o 2 (0 – 5 episodi di vomito in 24 ore), auto-limitanti o rapidamente controllati dalla terapia anti-emetica convenzionale. L'incidenza di nausea e vomito severi è stata pari al 4 %.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate durante l'uso post-marketing di TMZ sono elencate nella Tabella 4. Queste reazioni sono classificate in accordo alla Classificazione Sistemica Organica e alla frequenza. Le classi di frequenza sono definite in accordo alle seguenti convenzioni: Molto Comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria [†] , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica [†] , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopatia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simil-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ^l
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^l , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamilttransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

^d Comprende neuropatia, neuropatia periferica, polineuropatia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

^f Comprende sordità, sordità bilaterale, sordità neurosensoriale, sordità monolaterale

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

^h Comprende dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio addominale

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

^j Comprende test della funzionalità epatica aumentato, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

È stata riscontrata mielosoppressione (neutropenia e trombocitopenia), che è la nota tossicità dose-limitante per la maggior parte degli agenti citotossici, compresa TMZ. Quando l'alterazione dei parametri di laboratorio si somma agli effetti indesiderati durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8 % dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofili di Grado 3 o 4 comprendente eventi neutropenici. Nel 14 % dei pazienti che hanno ricevuto TMZ sono state osservate alterazioni trombocitiche di Grado 3 o 4, compresi eventi trombocitopenici.

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

Trombocitopenia e neutropenia di grado 3 o 4 si sono verificate rispettivamente nel 19 % e 17 % dei pazienti trattati per glioma maligno. Ciò ha determinato ospedalizzazione e/o interruzione del trattamento con TMZ rispettivamente nell'8 % e 4 % dei pazienti. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, e di trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %, nelle donne rispetto agli uomini, al primo ciclo di terapia. In un set di dati relativi a 400 soggetti con glioma ricorrente, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nell'8 % di soggetti femmine vs il 4 % di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine vs il 3 % di maschi, al primo ciclo di terapia. In uno studio con 288 soggetti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nel 3 % dei soggetti femmine vs lo 0 % dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1 % di soggetti femmine vs lo 0 % di maschi, al primo ciclo di terapia.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco encefalico o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. Sebbene i dati siano limitati, ci si aspetta che la tolleranza nei bambini sia simile a quella degli adulti. Non è stata stabilita la sicurezza di TMZ nei bambini di età inferiore a 3 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state valutate clinicamente in pazienti dosi di 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m² (dose totale per ciclo nei 5 giorni). La tossicità ematologica è stata dose-limitante ed è stata riportata ad ogni dose ma è attesa come più grave alle dosi più alte. Un paziente ha assunto un sovradosaggio di 10.000 mg (dose totale per singolo ciclo, in 5 giorni) e le reazioni avverse riportate sono state pancitopenia, piressia,

insufficienza multifunzionale e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando effetti indesiderati che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03.

Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nel composto attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC). Si pensa che la citotossicità dell'MTIC sia dovuta principalmente alla alchilazione alla posizione O⁶ della guanina con un'ulteriore alchilazione alla posizione N⁷. Si pensa che le lesioni citotossiche che si sviluppano conseguentemente coinvolgono la riparazione aberrante dell'addotto metilico.

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Un totale di 573 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o TMZ + RT (n=287) o RT da sola (n=286). I pazienti nel braccio TMZ + RT hanno ricevuto in concomitanza TMZ (75 mg/m²) una volta al giorno, iniziando al primo giorno della RT fino all'ultimo giorno della RT, per 42 giorni (con un massimo di 49 giorni). Questa fase è stata seguita dalla somministrazione di TMZ in monoterapia (150 - 200 mg/m²) nei Giorni 1 - 5 di ciascun ciclo di 28 giorni, fino a un massimo di 6 cicli, iniziando 4 settimane dopo la fine della RT. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto solo RT. Durante la RT e la terapia combinata con TMZ è stata richiesta una profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ è stata somministrata come terapia di salvataggio nella fase di follow-up in 161 pazienti dei 282 (57 %) nel braccio della sola RT e in 62 pazienti dei 277 (22 %) nel braccio TMZ + RT.

L'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza totale è stato 1,59 (95 % CI per HR=1,33 – 1,91) con un log-rank $p < 0,0001$ a favore del braccio TMZ. La probabilità stimata di sopravvivenza a 2 o più anni (26 % vs 10 %) è più alta nel braccio di RT + TMZ. L'aggiunta di TMZ concomitante a RT, seguita da TMZ in monoterapia, nel trattamento dei pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi, ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza totale (OS) rispetto a RT da sola (Figura 1).

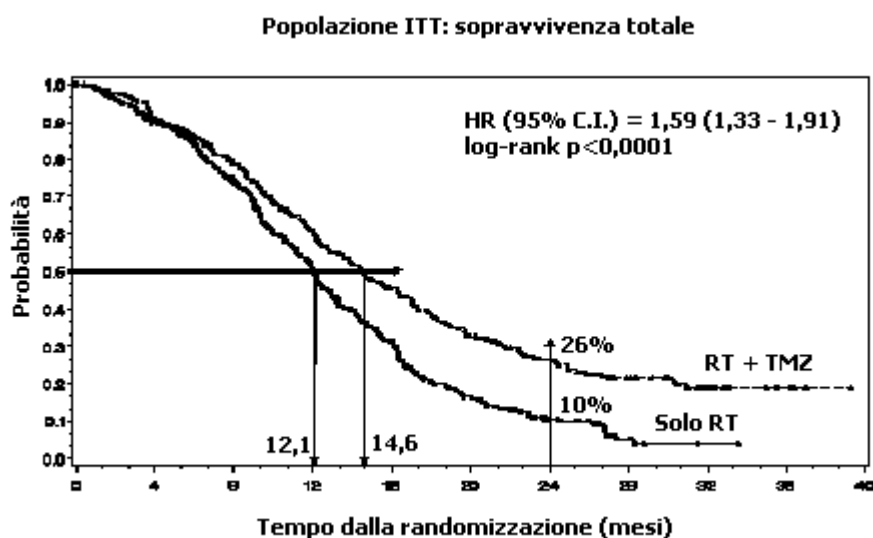


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

I risultati dello studio non sono stati in linea nel sottogruppo di pazienti con un basso performance status (WHO PS=2, n=70), in cui la sopravvivenza totale e il tempo di progressione furono simili in entrambi i bracci. Tuttavia in questo gruppo di pazienti non sembra essere presente un livello di rischio non accettabile.

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivato dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29 % dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazina su 225 pazienti (il 67 % dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19 %, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la sopravvivenza mediana globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8 %.

Nello studio randomizzato con controllo attivo, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per TMZ che per la procarbazina (21 % verso 8 %, rispettivamente - chi quadrato $p = 0,008$) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (test log rank $p = 0,0063$). La sopravvivenza mediana per TMZ e procarbazina è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank $p = 0,33$). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravvissuti è stata significativamente maggiore nel braccio di TMZ (60 %) che in quello della procarbazina (44 %) (chi-quadrato $p = 0,019$). Un beneficio è stato riscontrato nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con un KPS ≥ 80 .

I dati sul tempo di peggioramento dello stato neurologico sono stati favorevoli per TMZ rispetto alla procarbazina come anche i dati sul tempo di peggioramento del performance status (Diminuzione di KPS a < 70 , o un calo di almeno 30 punti). I tempi mediani di progressione in questi endpoint sono stati da 0,7 a 2,1 mesi più lunghi per TMZ che per la procarbazina (test log rank $p = < 0,01$ a $0,03$).

Astrocitoma anaplastico ricorrente

In uno studio multicentrico, prospettico di fase II atto a valutare la sicurezza e l'efficacia di TMZ orale nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la PFS a 6 mesi è stata pari al 46 %. La PFS mediana è stata di 5,4 mesi. La sopravvivenza mediana globale era di 14,6 mesi. Il tasso di risposta, basato sulla valutazione del revisore centrale, è stato del 35 % (13 RC e 43 RP) per il

gruppo di popolazione intent-to-treat (ITT) n=162. Per 43 pazienti è stata riportata malattia stabile. La sopravvivenza a 6 mesi libera da eventi per la popolazione ITT, è stata del 44 % con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi; tali risultati sono simili a quelli per la sopravvivenza senza progressione. Per quanto riguarda la popolazione eleggibile per istologia, i risultati di efficacia sono stati simili. L'ottenimento di una risposta radiologica obiettiva od il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco cerebrale o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. La tolleranza a TMZ è risultata simile agli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O⁶ e N⁷ della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è ~ 2,4 % e 23 %, rispettivamente. *In vivo*, t_{1/2} di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, e pari a 1,8 h.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale in pazienti adulti, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (tempi medi fra 0,5 e 1,5 ore). Dopo somministrazione orale di TMZ marcata con ¹⁴C, l'escrezione fecale media di ¹⁴C nei 7 giorni successivi alla dose era pari allo 0,8 % a dimostrazione di un completo assorbimento.

Distribuzione

TMZ è caratterizzata da una bassa tendenza a legarsi alle proteine (dal 10 % al 20 %) e quindi non si prevede che interagisca con agenti che si legano fortemente alle proteine.

Gli studi PET nell'uomo ed i dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale CSF. La penetrazione nel CSF è stata confermata in un paziente; l'esposizione del CSF calcolata sulla base dell'AUC di TMZ, era circa il 30 % di quella del plasma, risultato coerente con i dati nell'animale.

Eliminazione

L'emivita (t_{1/2}) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di ¹⁴C è la renale. In seguito a somministrazione orale circa il 5 % - 10 % della dose viene recuperato immodificato nelle urine nelle 24 ore ed il resto escreto come acido temozolomide, 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC) o come metaboliti polari non identificati.

Le concentrazioni plasmatiche aumentano in modo dose-correlato. Clearance plasmatica, volume di distribuzione e tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/m² per ciclo sia nei bambini che negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi di tossicità per ciclo singolo (5 giorni di trattamento e 23 senza trattamento), per 3 e 6 cicli nel ratto e nel cane. I bersagli primari di tossicità includevano il midollo osseo, il sistema linforeticolare, i testicoli ed il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori, che risultavano letali nel 60 %-100 % dei ratti e cani esaminati, si è verificata degenerazione della retina. La maggior parte degli effetti tossici si sono rivelati reversibili, fatta eccezione per gli eventi avversi a carico del sistema riproduttivo maschile e per la degenerazione retinica. Tuttavia, poiché le dosi che determinano la degenerazione retinica sono comprese nell'intervallo delle dosi letali, e non sono stati osservati effetti confrontabili negli studi clinici, non è stata attribuita rilevanza clinica a questo risultato.

TMZ è un agente alchilante embriotossico, teratogeno e genotossico. TMZ è più tossica nel ratto e nel cane che nell'uomo, e il dosaggio clinico si avvicina alla minima dose letale per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

I risultati del test Ames/salmonella e del test di aberrazione cromosomica del linfocita di sangue periferico umano (HPBL) hanno mostrato risposta positiva di mutagenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Involucro della capsula:

gelatina,
biossido di titanio (E 171),
sodio lauril solfato,
ossido di ferro rosso (E 172)

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
glicole propilenico,
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,
ossido di ferro nero (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Presentazione in flacone

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Tenere il flacone ben chiuso.

Presentazione in bustina

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Presentazione in flacone

Flaconi di vetro ambrato di tipo I con chiusure in polipropilene a prova di bambino contenenti 5 o 20 capsule rigide.

La scatola contiene un flacone.

Presentazione in bustina

Le bustine sono composte da polietilene lineare a bassa densità (strato più interno), alluminio o polietilene tereftalato.

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida ed è fornita in una scatola di cartone.

La scatola contiene 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non aprire le capsule. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto della polvere in essa contenuta con la pelle o le mucose. Se si verificasse un contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

I pazienti devono essere avvisati di tenere le capsule fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/005
EU/1/98/096/006
EU/1/98/096/015
EU/1/98/096/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 gennaio 1999
Data del rinnovo più recente: 26 gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 140 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 246 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Le capsule rigide hanno un corpo bianco opaco, un involucro blu e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "Temodal". Sul corpo sono stampati "140 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temodal è indicato nel trattamento di:

- pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in associazione a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia.
- pazienti pediatrici di età ≥ 3 anni, adolescenti e adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temodal deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

Può essere somministrata una terapia antiemetica (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Temodal è somministrato in associazione a radioterapia focale (fase concomitante) e successivamente in monoterapia per un massimo di 6 cicli di temozolomide (TMZ) (fase in monoterapia).

Fase concomitante

TMZ è somministrata per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m^2 per 42 giorni in associazione a radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non sono raccomandate riduzioni della dose, ma, in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, settimanalmente verrà deciso se ritardare o interrompere la somministrazione di TMZ. La somministrazione di TMZ può essere continuata durante i 42 giorni di periodo concomitante (fino a un massimo di 49 giorni) se tutte le seguenti condizioni vengono soddisfatte:

- conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$

- Common Toxicity Criteria (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

Durante il trattamento deve essere effettuato settimanalmente un esame emocromocitometrico completo. Il trattamento con TMZ deve essere interrotto temporaneamente o definitivamente durante la fase concomitante in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, come indicato nella Tabella 1.

<i>Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ</i>		
Tossicità	Interruzione di TMZ ^a	Cessazione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Conta trombocitica	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: Il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte: conta assoluta dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$; conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m^2 una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m^2 se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (ANC) è $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e la conta trombocitica è $\geq 100 \times 10^9/l$. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dosi nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m^2 al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.

Durante il trattamento deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo al Giorno 22 (21 giorni dopo la prima dose di TMZ). Il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

<i>Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia</i>		
Livello di Dose	Dose di TMZ (mg/m ² /giorno)	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dosi durante i Cicli 2-6 in assenza di tossicità

<i>Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia</i>		
Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose ^a	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vedere nota b
Conta trombocitica	$< 50 \times 10^9/l$	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

a: i livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.

b: TMZ deve essere interrotto se:

- il livello di dose -1 (100 mg/m^2) provoca ancora tossicità inaccettabile
- dopo la riduzione della dose si verifica ancora lo stesso Grado 3 di tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Pazienti adulti e pediatrici di almeno 3 anni di età con glioma maligno in recidiva o progressione:

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m² una volta al giorno per i primi 5 giorni seguiti da un'interruzione del trattamento per 23 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni totali). Per i pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia la dose iniziale è di 150 mg/m² una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m² una volta al giorno, per 5 giorni in assenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di almeno 3 anni di età, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione epatica o renale

La farmacocinetica di TMZ in pazienti con funzionalità epatica normale è sovrapponibile a quella di pazienti con compromissione epatica media o moderata. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di TMZ in pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child) o renale. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche di TMZ, è improbabile che nei pazienti con grave compromissione epatica o qualsiasi grado di compromissione renale sia richiesta una riduzione della dose. Tuttavia TMZ deve essere somministrato con cautela in questi pazienti.

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra i 19 e i 78 anni, ha evidenziato che la clearance di TMZ non è influenzata dall'età. Tuttavia, nei pazienti anziani (di età > 70 anni) sembra esserci un aumentato rischio di neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temodal devono essere assunte a digiuno.

Le capsule devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua e non devono essere aperte o masticate.

Se dopo somministrazione della dose si verifica vomito, non può essere somministrata una seconda dose nello stesso giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Durante il trattamento con TMZ sono state osservate infezioni opportunistiche (come polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e riattivazione di infezioni (come HBV, CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

In alcuni casi dopo la commercializzazione, nei pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi di co-somministrazione di steroidi, è stata osservata la meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali).

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

I pazienti che hanno ricevuto TMZ in associazione a RT in uno studio pilota seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta linfocitica è richiesta una profilassi contro PCP. Se si dovesse verificare linfopenia i pazienti devono continuare la profilassi fino a che la linfopenia non sia regredita ad un grado ≤ 1 .

Si può riscontrare una più ampia ricorrenza di PCP quando TMZ viene somministrato in un regime posologico più prolungato. Comunque, tutti i pazienti trattati con TMZ, soprattutto quelli che assumono steroidi, devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di PCP indipendentemente dal regime posologico. Casi di insufficienza respiratoria fatale sono stati riportati in pazienti in terapia con TMZ, in particolare in associazione con desametasone o altri steroidi.

HBV

È stata riportata epatite dovuta a riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), in alcuni casi ad esito fatale. Esperti in malattie del fegato devono essere consultati prima di iniziare il trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con malattia attiva). Durante il trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti in modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ è stato riportato danno epatico, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica al basale. Qualora i risultati fossero anormali, prima di iniziare con TMZ i medici devono valutare il beneficio/rischio compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

Neoplasie

Sono stati riportati molto raramente anche casi di sindrome mielodisplastica e tumori maligni secondari, compresa leucemia mieloide (vedere paragrafo 4.8).

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

Prima o dopo la somministrazione di TMZ, può essere indicata una terapia antiemetica.

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

È raccomandata una profilassi antiemetica prima della dose iniziale della fase in concomitanza mentre è fortemente raccomandata durante la fase in monoterapia.

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Nei pazienti in cui si sia verificato vomito grave (Grado 3 o 4) nei precedenti cicli di trattamento, può essere necessaria una terapia antiemetica.

Parametri di laboratorio

Nei pazienti trattati con TMZ si può verificare mielosoppressione, compresa pancitopenia prolungata, che può provocare anemia aplastica, che in alcuni casi ha portato ad un esito fatale. In alcuni casi, l'esposizione a medicinali concomitanti associati ad anemia aplastica, compresi carbamazepina, fenitoina, e sulfametossazolo/trimetoprim, complica la valutazione. Prima della somministrazione devono essere valutati i seguenti parametri di laboratorio: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$. Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) od entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché ANC sia $> 1,5 \times 10^9/l$ e la conta piastrinica sia $> 100 \times 10^9/l$. Se ANC si riduce a $< 1,0 \times 10^9/l$ o la conta delle piastrine è $< 50 \times 10^9/l$ durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 e 200 mg/m^2 . La dose più bassa raccomandata è di 100 mg/m^2 .

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza clinica in merito all'uso di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età. L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

I pazienti anziani sembrano maggiormente esposti al rischio di neutropenia e trombocitopenia rispetto a quelli più giovani. Pertanto TMZ deve essere somministrato con particolare attenzione ai pazienti anziani.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio separato di fase I, la somministrazione di TMZ con ranitidina non produce alterazioni sull'assorbimento della temozolomide né sull'esposizione al suo metabolita attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC).

La somministrazione di TMZ con il cibo determina un calo del 33 % nella C_{\max} e del 9 % nell'area sotto la curva (AUC).

Poiché non si può escludere che la variazione della C_{\max} abbia significato clinico, Temodal deve essere somministrato senza cibo.

Dalla valutazione farmacocinetica della popolazione di studi di fase II è emerso che la somministrazione contemporanea di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti dei recettori H₂ o fenobarbitale non altera la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico è associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poiché TMZ non subisce metabolismo epatico ed è caratterizzata da un basso legame proteico, è improbabile che influisca sulla farmacocinetica degli altri prodotti medicinali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di TMZ in associazione con altri agenti mielosoppressivi può incrementare la possibilità di mielosoppressione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m² di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temodal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se TMZ sia escreta nel latte umano; pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con TMZ.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TMZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per l'insorgenza di senso di affaticamento e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea, affaticabilità, convulsioni ed eruzione cutanea. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni; la frequenza dei valori di laboratorio di Gradi 3-4 è riportata dopo la Tabella 4.

In pazienti con glioma in recidiva o progressione, nausea (43 %) e vomito (36 %) sono stati solitamente di Grado 1 o 2 (0 – 5 episodi di vomito in 24 ore), auto-limitanti o rapidamente controllati dalla terapia anti-emetica convenzionale. L'incidenza di nausea e vomito severi è stata pari al 4 %.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate durante l'uso post-marketing di TMZ sono elencate nella Tabella 4. Queste reazioni sono classificate in accordo alla Classificazione Sistemica Organica e alla frequenza. Le classi di frequenza sono definite in accordo alle seguenti convenzioni: Molto Comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Non comune:	Ipotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria ^f , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica ^f , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopatia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simil-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ⁱ
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^j , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamilttransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

^d Comprende neuropatia, neuropatia periferica, polineuropatia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

^f Comprende sordità, sordità bilaterale, sordità neurosensoriale, sordità monolaterale

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

^h Comprende dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio addominale

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

^j Comprende test della funzionalità epatica aumentato, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

È stata riscontrata mielosoppressione (neutropenia e trombocitopenia), che è la nota tossicità dose-limitante per la maggior parte degli agenti citotossici, compresa TMZ. Quando l'alterazione dei

parametri di laboratorio si somma agli effetti indesiderati durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8 % dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofili di Grado 3 o 4 comprendente eventi neutropenici. Nel 14 % dei pazienti che hanno ricevuto TMZ sono state osservate alterazioni trombotiche di Grado 3 o 4, compresi eventi trombotopici.

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

Trombotoponia e neutropenia di grado 3 o 4 si sono verificate rispettivamente nel 19 % e 17 % dei pazienti trattati per glioma maligno. Ciò ha determinato ospedalizzazione e/o interruzione del trattamento con TMZ rispettivamente nell'8 % e 4 % dei pazienti. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombotoponia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, e di trombotoponia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %, nelle donne rispetto agli uomini, al primo ciclo di terapia. In un set di dati relativi a 400 soggetti con glioma ricorrente, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nell'8 % di soggetti femmine vs il 4 % di maschi e la trombotoponia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine vs il 3 % di maschi, al primo ciclo di terapia. In uno studio con 288 soggetti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nel 3 % dei soggetti femmine vs lo 0 % dei maschi e la trombotoponia di Grado 4 nell'1 % di soggetti femmine vs lo 0 % di maschi, al primo ciclo di terapia.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco encefalico o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. Sebbene i dati siano limitati, ci si aspetta che la tolleranza nei bambini sia simile a quella degli adulti. Non è stata stabilita la sicurezza di TMZ nei bambini di età inferiore a 3 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state valutate clinicamente in pazienti dosi di 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m² (dose totale per ciclo nei 5 giorni). La tossicità ematologica è stata dose-limitante ed è stata riportata ad ogni dose ma è attesa come più grave alle dosi più alte. Un paziente ha assunto un sovradosaggio di 10.000 mg (dose totale per singolo ciclo, in 5 giorni) e le reazioni avverse riportate sono state pancitopenia, piressia, insufficienza multifunzionale e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando effetti indesiderati che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03

Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nel composto attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC). Si pensa che la citotossicità dell'MTIC sia dovuta principalmente alla alchilazione alla posizione O⁶ della guanina con un'ulteriore alchilazione alla posizione N⁷. Si pensa che le lesioni citotossiche che si sviluppano conseguentemente coinvolgano la riparazione aberrante dell'addotto metilico.

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Un totale di 573 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o TMZ + RT (n=287) o RT da sola (n=286). I pazienti nel braccio TMZ + RT hanno ricevuto in concomitanza TMZ (75 mg/m²) una volta al giorno, iniziando al primo giorno della RT fino all'ultimo giorno della RT, per 42 giorni (con un massimo di 49 giorni). Questa fase è stata seguita dalla somministrazione di TMZ in monoterapia (150 - 200 mg/m²) nei Giorni 1 - 5 di ciascun ciclo di 28 giorni, fino a un massimo di 6 cicli, iniziando 4 settimane dopo la fine della RT. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto solo RT. Durante la RT e la terapia combinata con TMZ è stata richiesta una profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ è stata somministrata come terapia di salvataggio nella fase di follow-up in 161 pazienti dei 282 (57 %) nel braccio della sola RT e in 62 pazienti dei 277 (22 %) nel braccio TMZ + RT.

L'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza totale è stato 1,59 (95 % CI per HR=1,33 - 1,91) con un log-rank p < 0,0001 a favore del braccio TMZ. La probabilità stimata di sopravvivenza a 2 o più anni (26 % vs 10 %) è più alta nel braccio di RT + TMZ. L'aggiunta di TMZ concomitante a RT, seguita da TMZ in monoterapia, nel trattamento dei pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi, ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza totale (OS) rispetto a RT da sola (Figura 1).

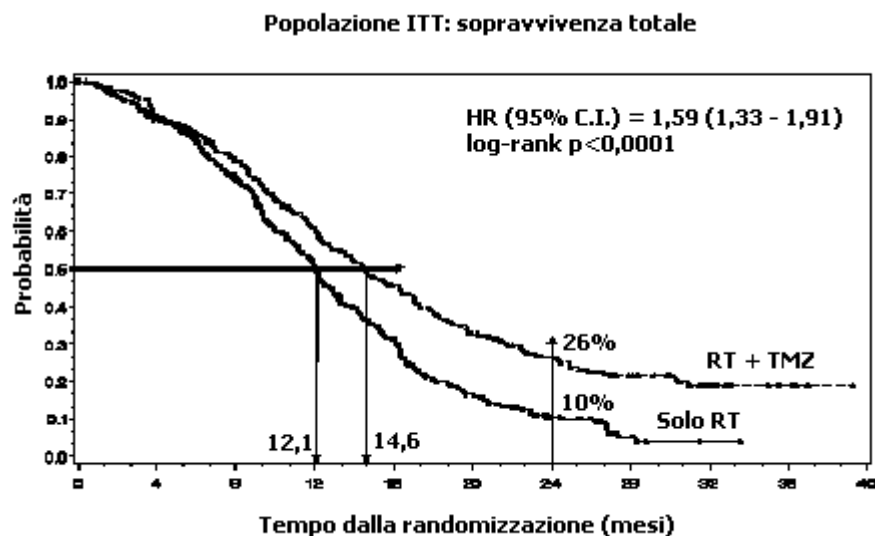


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

I risultati dello studio non sono stati in linea nel sottogruppo di pazienti con un basso performance status (WHO PS=2, n=70), in cui la sopravvivenza totale e il tempo di progressione furono simili in entrambi i bracci. Tuttavia in questo gruppo di pazienti non sembra essere presente un livello di rischio non accettabile.

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivato dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29 % dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazina su 225 pazienti (il 67 % dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19 %, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la sopravvivenza mediana globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8 %.

Nello studio randomizzato con controllo attivo, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per TMZ che per la procarbazina (21 % verso 8 %, rispettivamente - chi quadrato $p = 0,008$) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (test log rank $p = 0,0063$). La sopravvivenza mediana per TMZ e procarbazina è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank $p = 0,33$). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravvissuti è stata significativamente maggiore nel braccio di TMZ (60 %) che in quello della procarbazina (44 %) (chi-quadrato $p = 0,019$). Un beneficio è stato riscontrato nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con un KPS ≥ 80 .

I dati sul tempo di peggioramento dello stato neurologico sono stati favorevoli per TMZ rispetto alla procarbazina come anche i dati sul tempo di peggioramento del performance status (Diminuzione di KPS a < 70 , o un calo di almeno 30 punti). I tempi mediani di progressione in questi endpoint sono stati da 0,7 a 2,1 mesi più lunghi per TMZ che per la procarbazina (test log rank $p = < 0,01$ a $0,03$).

Astrocitoma anaplastico ricorrente

In uno studio multicentrico, prospettico di fase II atto a valutare la sicurezza e l'efficacia di TMZ orale nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la PFS a 6 mesi è stata pari al 46 %. La PFS mediana è stata di 5,4 mesi. La sopravvivenza mediana globale era di 14,6 mesi. Il tasso di risposta, basato sulla valutazione del revisore centrale, è stato del 35 % (13 RC e 43 RP) per il gruppo di popolazione intent-to-treat (ITT) $n=162$. Per 43 pazienti è stata riportata malattia stabile. La sopravvivenza a 6 mesi libera da eventi per la popolazione ITT, è stata del 44 % con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi; tali risultati sono simili a quelli per la sopravvivenza senza progressione. Per quanto riguarda la popolazione eleggibile per istologia, i risultati di efficacia sono stati simili. L'ottenimento di una risposta radiologica obiettiva od il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco cerebrale o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. La tolleranza a TMZ è risultata simile agli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-amino-imidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la

citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O⁶ e N⁷ della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è ~ 2,4 % e 23 %, rispettivamente. *In vivo*, t_{1/2} di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, e pari a 1,8 h.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale in pazienti adulti, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (tempi medi fra 0,5 e 1,5 ore). Dopo somministrazione orale di TMZ marcata con ¹⁴C, l'escrezione fecale media di ¹⁴C nei 7 giorni successivi alla dose era pari allo 0,8 % a dimostrazione di un completo assorbimento.

Distribuzione

TMZ è caratterizzata da una bassa tendenza a legarsi alle proteine (dal 10 % al 20 %) e quindi non si prevede che interagisca con agenti che si legano fortemente alle proteine.

Gli studi PET nell'uomo ed i dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale CSF. La penetrazione nel CSF è stata confermata in un paziente; l'esposizione del CSF calcolata sulla base dell'AUC di TMZ, era circa il 30 % di quella del plasma, risultato coerente con i dati nell'animale.

Eliminazione

L'emivita (t_{1/2}) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di ¹⁴C è la renale. In seguito a somministrazione orale circa il 5 % - 10 % della dose viene recuperato immodificato nelle urine nelle 24 ore ed il resto escreto come acido temozolomide, 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC) o come metaboliti polari non identificati.

Le concentrazioni plasmatiche aumentano in modo dose-correlato. Clearance plasmatica, volume di distribuzione e tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/m² per ciclo sia nei bambini che negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi di tossicità per ciclo singolo (5 giorni di trattamento e 23 senza trattamento), per 3 e 6 cicli nel ratto e nel cane. I bersagli primari di tossicità includevano il midollo osseo, il sistema linforeticolare, i testicoli ed il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori, che risultavano letali nel 60 %-100 % dei ratti e cani esaminati, si è verificata degenerazione della retina. La maggior parte degli effetti tossici si sono rivelati reversibili, fatta eccezione per gli eventi avversi a carico del sistema riproduttivo maschile e per la degenerazione retinica. Tuttavia, poiché le dosi che determinano la degenerazione retinica sono comprese nell'intervallo delle dosi letali, e non sono stati osservati effetti confrontabili negli studi clinici, non è stata attribuita rilevanza clinica a questo risultato.

TMZ è un agente alchilante embriotossico, teratogeno e genotossico. TMZ è più tossica nel ratto e nel cane che nell'uomo, e il dosaggio clinico si avvicina alla minima dose letale per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano

carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

I risultati del test Ames/salmonella e del test di aberrazione cromosomica del linfocita di sangue periferico umano (HPBL) hanno mostrato risposta positiva di mutagenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Involucro della capsula:

gelatina,
biossido di titanio (E 171),
sodio lauril solfato,
indaco carminio (E 132)

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
glicole propilenico,
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,
ossido di ferro nero (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Presentazione in flacone

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

Presentazione in bustina

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Presentazione in flacone

Flaconi di vetro ambrato di tipo I con chiusure in polipropilene a prova di bambino contenenti 5 o 20 capsule rigide.

La scatola contiene un flacone.

Presentazione in bustina

Le bustine sono composte da polietilene lineare a bassa densità (strato più interno), alluminio o polietilene tereftalato.

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida ed è fornita in una scatola di cartone.

La scatola contiene 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non aprire le capsule. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto della polvere in essa contenuta con la pelle o le mucose. Se si verificasse un contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

I pazienti devono essere avvisati di tenere le capsule fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/009
EU/1/98/096/010
EU/1/98/096/017
EU/1/98/096/018

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 gennaio 1999

Data del rinnovo più recente: 26 gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 180 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 316,3 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Le capsule rigide hanno un corpo bianco opaco, un involucro arancione opaco e sono stampate con inchiostro nero.

Sull'involucro è stampato "Temodal". Sul corpo sono stampati "180 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temodal è indicato nel trattamento di:

- pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in associazione a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia.
- pazienti pediatriche di età ≥ 3 anni, adolescenti e adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temodal deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

Può essere somministrata una terapia antiemetica (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Temodal è somministrato in associazione a radioterapia focale (fase concomitante) e successivamente in monoterapia per un massimo di 6 cicli di temozolomide (TMZ) (fase in monoterapia).

Fase concomitante

TMZ è somministrata per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m^2 per 42 giorni in associazione a radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non sono raccomandate riduzioni della dose, ma, in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, settimanalmente verrà deciso se ritardare o interrompere la somministrazione di TMZ. La somministrazione di TMZ può essere continuata durante i 42 giorni di periodo concomitante (fino a un massimo di 49 giorni) se tutte le seguenti condizioni vengono soddisfatte:

- conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

Durante il trattamento deve essere effettuato settimanalmente un esame emocromocitometrico completo. Il trattamento con TMZ deve essere interrotto temporaneamente o definitivamente durante la fase concomitante in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, come indicato nella Tabella 1.

<i>Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ</i>		
Tossicità	Interruzione di TMZ ^a	Cessazione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofilii	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Conta trombocitica	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: Il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte: conta assoluta dei neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/l$; conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m^2 una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m^2 se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofilii (ANC) è $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e la conta trombocitica è $\geq 100 \times 10^9/l$. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dosi nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m^2 al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.

Durante il trattamento deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo al Giorno 22 (21 giorni dopo la prima dose di TMZ). Il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

<i>Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia</i>		
Livello di Dose	Dose di TMZ (mg/m ² /giorno)	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dosi durante i Cicli 2-6 in assenza di tossicità

<i>Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia</i>		
Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose ^a	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
Conta trombocitica	< 50 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

a: i livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.

b: TMZ deve essere interrotto se:

- il livello di dose -1 (100 mg/m²) provoca ancora tossicità inaccettabile
- dopo la riduzione della dose si verifica ancora lo stesso Grado 3 di tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Pazienti adulti e pediatrici di almeno 3 anni di età con glioma maligno in recidiva o progressione:

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m² una volta al giorno per i primi 5 giorni seguiti da un'interruzione del trattamento per 23 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni totali). Per i pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia la dose iniziale è di 150 mg/m² una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m² una volta al giorno, per 5 giorni in assenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di almeno 3 anni di età, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione epatica o renale

La farmacocinetica di TMZ in pazienti con funzionalità epatica normale è sovrapponibile a quella di pazienti con compromissione epatica media o moderata. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di TMZ in pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child) o renale. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche di TMZ, è improbabile che nei pazienti con grave compromissione epatica o qualsiasi grado di compromissione renale sia richiesta una riduzione della dose. Tuttavia TMZ deve essere somministrato con cautela in questi pazienti.

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra i 19 e i 78 anni, ha evidenziato che la clearance di TMZ non è influenzata dall'età. Tuttavia, nei pazienti anziani (di età > 70 anni) sembra esserci un aumentato rischio di neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temodal devono essere assunte a digiuno.

Le capsule devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua e non devono essere aperte o masticate.

Se dopo somministrazione della dose si verifica vomito, non può essere somministrata una seconda dose nello stesso giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Durante il trattamento con TMZ sono state osservate infezioni opportunistiche (come polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e riattivazione di infezioni (come HBV, CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

In alcuni casi dopo la commercializzazione, nei pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi di co-somministrazione di steroidi, è stata osservata la meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali).

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

I pazienti che hanno ricevuto TMZ in associazione a RT in uno studio pilota seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta linfocitica è richiesta una profilassi contro PCP. Se si dovesse verificare linfopenia i pazienti devono continuare la profilassi fino a che la linfopenia non sia regredita ad un grado ≤ 1 .

Si può riscontrare una più ampia ricorrenza di PCP quando TMZ viene somministrato in un regime posologico più prolungato. Comunque, tutti i pazienti trattati con TMZ, soprattutto quelli che assumono steroidi, devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di PCP indipendentemente dal regime posologico. Casi di insufficienza respiratoria fatale sono stati riportati in pazienti in terapia con TMZ, in particolare in associazione con desametasone o altri steroidi.

HBV

È stata riportata epatite dovuta a riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), in alcuni casi ad esito fatale. Esperti in malattie del fegato devono essere consultati prima di iniziare il trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con malattia attiva). Durante il trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti in modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ è stato riportato danno epatico, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica al basale. Qualora i risultati fossero anormali, prima di iniziare con TMZ i medici devono valutare il beneficio/rischio compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

Neoplasie

Sono stati riportati molto raramente anche casi di sindrome mielodisplastica e tumori maligni secondari, compresa leucemia mieloide (vedere paragrafo 4.8).

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

Prima o dopo la somministrazione di TMZ, può essere indicata una terapia antiemetica.

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

È raccomandata una profilassi antiemetica prima della dose iniziale della fase in concomitanza mentre è fortemente raccomandata durante la fase in monoterapia.

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Nei pazienti in cui si sia verificato vomito grave (Grado 3 o 4) nei precedenti cicli di trattamento, può essere necessaria una terapia antiemetica.

Parametri di laboratorio

Nei pazienti trattati con TMZ si può verificare mielosoppressione, compresa pancitopenia prolungata, che può provocare anemia aplastica, che in alcuni casi ha portato ad un esito fatale. In alcuni casi, l'esposizione a medicinali concomitanti associati ad anemia aplastica, compresi carbamazepina, fenitoina, e sulfametossazolo/trimetoprim, complica la valutazione. Prima della somministrazione devono essere valutati i seguenti parametri di laboratorio: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$. Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) od entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché ANC sia $> 1,5 \times 10^9/l$ e la conta piastrinica sia $> 100 \times 10^9/l$. Se ANC si riduce a $< 1,0 \times 10^9/l$ o la conta delle piastrine è $< 50 \times 10^9/l$ durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 e 200 mg/m^2 . La dose più bassa raccomandata è di 100 mg/m^2 .

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza clinica in merito all'uso di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età.

L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

I pazienti anziani sembrano maggiormente esposti al rischio di neutropenia e trombocitopenia rispetto a quelli più giovani. Pertanto TMZ deve essere somministrato con particolare attenzione ai pazienti anziani.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio separato di fase I, la somministrazione di TMZ con ranitidina non produce alterazioni sull'assorbimento della temozolomide né sull'esposizione al suo metabolita attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC).

La somministrazione di TMZ con il cibo determina un calo del 33 % nella C_{max} e del 9 % nell'area sotto la curva (AUC).

Poiché non si può escludere che la variazione della C_{max} abbia significato clinico, Temodal deve essere somministrato senza cibo.

Dalla valutazione farmacocinetica della popolazione di studi di fase II è emerso che la somministrazione contemporanea di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti dei recettori H_2 o fenobarbitale non altera la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico è associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poiché TMZ non subisce metabolismo epatico ed è caratterizzata da un basso legame proteico, è improbabile che influisca sulla farmacocinetica degli altri prodotti medicinali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di TMZ in associazione con altri agenti mielosoppressivi può incrementare la possibilità di mielosoppressione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m² di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temodal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se TMZ sia escreta nel latte umano; pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con TMZ.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TMZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per l'insorgenza di senso di affaticamento e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea, affaticabilità, convulsioni ed eruzione cutanea. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni; la frequenza dei valori di laboratorio di Gradi 3-4 è riportata dopo la Tabella 4.

In pazienti con glioma in recidiva o progressione, nausea (43 %) e vomito (36 %) sono stati solitamente di Grado 1 o 2 (0 – 5 episodi di vomito in 24 ore), auto-limitanti o rapidamente controllati dalla terapia anti-emetica convenzionale. L'incidenza di nausea e vomito severi è stata pari al 4 %.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate durante l'uso post-marketing di TMZ sono elencate nella Tabella 4. Queste reazioni sono classificate in accordo alla Classificazione Sistemica Organica e alla frequenza. Le classi di frequenza sono definite in accordo alle seguenti convenzioni: Molto Comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria [†] , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica [†] , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopatia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simil-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ^l
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^l , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamilttransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

^d Comprende neuropatia, neuropatia periferica, polineuropatia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

^f Comprende sordità, sordità bilaterale, sordità neurosensoriale, sordità monolaterale

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

^h Comprende dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio addominale

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

^j Comprende test della funzionalità epatica aumentato, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

È stata riscontrata mielosoppressione (neutropenia e trombocitopenia), che è la nota tossicità dose-limitante per la maggior parte degli agenti citotossici, compresa TMZ. Quando l'alterazione dei parametri di laboratorio si somma agli effetti indesiderati durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8 % dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofili di Grado 3 o 4 comprendente eventi neutropenici. Nel 14 % dei pazienti che hanno ricevuto TMZ sono state osservate alterazioni trombocitiche di Grado 3 o 4, compresi eventi trombocitopenici.

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

Trombocitopenia e neutropenia di grado 3 o 4 si sono verificate rispettivamente nel 19 % e 17 % dei pazienti trattati per glioma maligno. Ciò ha determinato ospedalizzazione e/o interruzione del trattamento con TMZ rispettivamente nell'8 % e 4 % dei pazienti. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, e di trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %, nelle donne rispetto agli uomini, al primo ciclo di terapia. In un set di dati relativi a 400 soggetti con glioma ricorrente, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nell'8 % di soggetti femmine vs il 4 % di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine vs il 3 % di maschi, al primo ciclo di terapia. In uno studio con 288 soggetti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nel 3 % dei soggetti femmine vs lo 0 % dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1 % di soggetti femmine vs lo 0 % di maschi, al primo ciclo di terapia.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco encefalico o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. Sebbene i dati siano limitati, ci si aspetta che la tolleranza nei bambini sia simile a quella degli adulti. Non è stata stabilita la sicurezza di TMZ nei bambini di età inferiore a 3 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state valutate clinicamente in pazienti dosi di 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m² (dose totale per ciclo nei 5 giorni). La tossicità ematologica è stata dose-limitante ed è stata riportata ad ogni dose ma è attesa come più grave alle dosi più alte. Un paziente ha assunto un sovradosaggio di 10.000 mg (dose totale per singolo ciclo, in 5 giorni) e le reazioni avverse riportate sono state pancitopenia, piressia,

insufficienza multifunzionale e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando effetti indesiderati che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03.

Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nel composto attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC). Si pensa che la citotossicità dell'MTIC sia dovuta principalmente alla alchilazione alla posizione O⁶ della guanina con un'ulteriore alchilazione alla posizione N⁷. Si pensa che le lesioni citotossiche che si sviluppano conseguentemente coinvolgono la riparazione aberrante dell'addotto metilico.

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Un totale di 573 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o TMZ + RT (n=287) o RT da sola (n=286). I pazienti nel braccio TMZ + RT hanno ricevuto in concomitanza TMZ (75 mg/m²) una volta al giorno, iniziando al primo giorno della RT fino all'ultimo giorno della RT, per 42 giorni (con un massimo di 49 giorni). Questa fase è stata seguita dalla somministrazione di TMZ in monoterapia (150 - 200 mg/m²) nei Giorni 1 - 5 di ciascun ciclo di 28 giorni, fino a un massimo di 6 cicli, iniziando 4 settimane dopo la fine della RT. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto solo RT. Durante la RT e la terapia combinata con TMZ è stata richiesta una profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ è stata somministrata come terapia di salvataggio nella fase di follow-up in 161 pazienti dei 282 (57 %) nel braccio della sola RT e in 62 pazienti dei 277 (22 %) nel braccio TMZ + RT.

L'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza totale è stato 1,59 (95 % CI per HR=1,33 – 1,91) con un log-rank $p < 0,0001$ a favore del braccio TMZ. La probabilità stimata di sopravvivenza a 2 o più anni (26 % vs 10 %) è più alta nel braccio di RT + TMZ. L'aggiunta di TMZ concomitante a RT, seguita da TMZ in monoterapia, nel trattamento dei pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi, ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza totale (OS) rispetto a RT da sola (Figura 1).

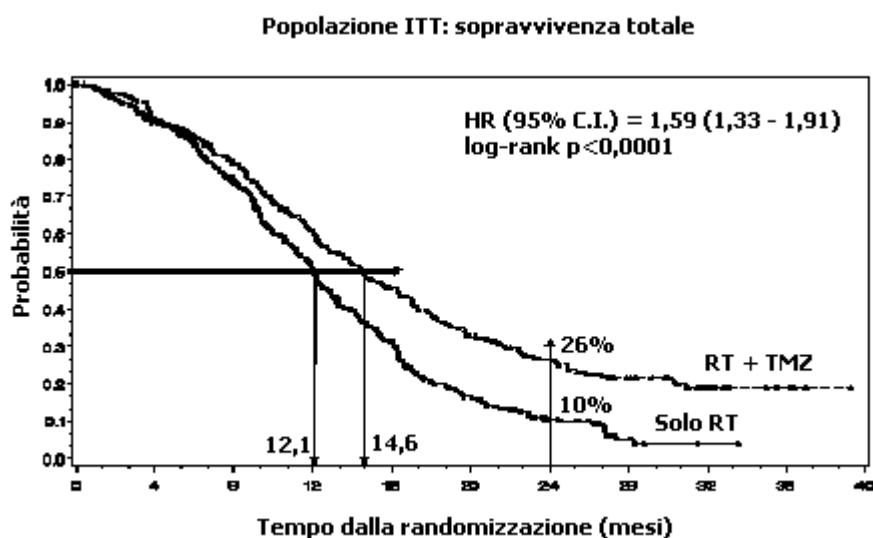


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

I risultati dello studio non sono stati in linea nel sottogruppo di pazienti con un basso performance status (WHO PS=2, n=70), in cui la sopravvivenza totale e il tempo di progressione furono simili in entrambi i bracci. Tuttavia in questo gruppo di pazienti non sembra essere presente un livello di rischio non accettabile.

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivato dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29 % dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazina su 225 pazienti (il 67 % dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19 %, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la sopravvivenza mediana globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8 %.

Nello studio randomizzato con controllo attivo, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per TMZ che per la procarbazina (21 % verso 8 %, rispettivamente - chi quadrato p = 0,008) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (test log rank p = 0,0063). La sopravvivenza mediana per TMZ e procarbazina è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank p = 0,33). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravvissuti è stata significativamente maggiore nel braccio di TMZ (60 %) che in quello della procarbazina (44 %) (chi-quadrato p = 0,019). Un beneficio è stato riscontrato nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con un KPS ≥ 80 .

I dati sul tempo di peggioramento dello stato neurologico sono stati favorevoli per TMZ rispetto alla procarbazina come anche i dati sul tempo di peggioramento del performance status (Diminuzione di KPS a < 70, o un calo di almeno 30 punti). I tempi mediani di progressione in questi endpoint sono stati da 0,7 a 2,1 mesi più lunghi per TMZ che per la procarbazina (test log rank p = < 0,01 a 0,03).

Astrocitoma anaplastico ricorrente

In uno studio multicentrico, prospettico di fase II atto a valutare la sicurezza e l'efficacia di TMZ orale nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la PFS a 6 mesi è stata pari al 46 %. La PFS mediana è stata di 5,4 mesi. La sopravvivenza mediana globale era di 14,6 mesi. Il tasso di risposta, basato sulla valutazione del revisore centrale, è stato del 35 % (13 RC e 43 RP) per il

gruppo di popolazione intent-to-treat (ITT) n=162. Per 43 pazienti è stata riportata malattia stabile. La sopravvivenza a 6 mesi libera da eventi per la popolazione ITT, è stata del 44 % con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi; tali risultati sono simili a quelli per la sopravvivenza senza progressione. Per quanto riguarda la popolazione eleggibile per istologia, i risultati di efficacia sono stati simili. L'ottenimento di una risposta radiologica obiettiva od il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco cerebrale o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. La tolleranza a TMZ è risultata simile agli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O⁶ e N⁷ della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è ~ 2,4 % e 23 %, rispettivamente. *In vivo*, t_{1/2} di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, e pari a 1,8 h.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale in pazienti adulti, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (tempi medi fra 0,5 e 1,5 ore). Dopo somministrazione orale di TMZ marcata con ¹⁴C, l'escrezione fecale media di ¹⁴C nei 7 giorni successivi alla dose era pari allo 0,8 % a dimostrazione di un completo assorbimento.

Distribuzione

TMZ è caratterizzata da una bassa tendenza a legarsi alle proteine (dal 10 % al 20 %) e quindi non si prevede che interagisca con agenti che si legano fortemente alle proteine.

Gli studi PET nell'uomo ed i dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale CSF. La penetrazione nel CSF è stata confermata in un paziente; l'esposizione del CSF calcolata sulla base dell'AUC di TMZ, era circa il 30 % di quella del plasma, risultato coerente con i dati nell'animale.

Eliminazione

L'emivita (t_{1/2}) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di ¹⁴C è la renale. In seguito a somministrazione orale circa il 5 % - 10 % della dose viene recuperato immodificato nelle urine nelle 24 ore ed il resto escreto come acido temozolomide, 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC) o come metaboliti polari non identificati.

Le concentrazioni plasmatiche aumentano in modo dose-correlato. Clearance plasmatica, volume di distribuzione e tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/m² per ciclo sia nei bambini che negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi di tossicità per ciclo singolo (5 giorni di trattamento e 23 senza trattamento), per 3 e 6 cicli nel ratto e nel cane. I bersagli primari di tossicità includevano il midollo osseo, il sistema linforeticolare, i testicoli ed il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori, che risultavano letali nel 60 %-100 % dei ratti e cani esaminati, si è verificata degenerazione della retina. La maggior parte degli effetti tossici si sono rivelati reversibili, fatta eccezione per gli eventi avversi a carico del sistema riproduttivo maschile e per la degenerazione retinica. Tuttavia, poiché le dosi che determinano la degenerazione retinica sono comprese nell'intervallo delle dosi letali, e non sono stati osservati effetti confrontabili negli studi clinici, non è stata attribuita rilevanza clinica a questo risultato.

TMZ è un agente alchilante embriotossico, teratogeno e genotossico. TMZ è più tossica nel ratto e nel cane che nell'uomo, e il dosaggio clinico si avvicina alla minima dose letale per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

I risultati del test Ames/salmonella e del test di aberrazione cromosomica del linfocita di sangue periferico umano (HPBL) hanno mostrato risposta positiva di mutagenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Involucro della capsula:

gelatina,
biossido di titanio (E 171),
sodio lauril solfato,
ossido di ferro giallo (E 172),
ossido di ferro rosso (E 172)

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
glicole propilenico,
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,
ossido di ferro nero (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Presentazione in flacone

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Tenere il flacone ben chiuso.

Presentazione in bustina

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Presentazione in flacone

Flaconi di vetro ambrato di tipo I con chiusure in polipropilene a prova di bambino contenenti 5 o 20 capsule rigide.

La scatola contiene un flacone.

Presentazione in bustina

Le bustine sono composte da polietilene lineare a bassa densità (strato più interno), alluminio o polietilene tereftalato.

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida ed è fornita in una scatola di cartone.

La scatola contiene 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non aprire le capsule. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto della polvere in essa contenuta con la pelle o le mucose. Se si verificasse un contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

I pazienti devono essere avvisati di tenere le capsule fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/011
EU/1/98/096/012
EU/1/98/096/019
EU/1/98/096/020

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 gennaio 1999
Data del rinnovo più recente: 26 gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 250 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 154,3 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

Le capsule rigide hanno un corpo e un involucro bianco opaco e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "Temodal". Sul corpo sono stampati "250 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temodal è indicato nel trattamento di:

- pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in associazione a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia.
- pazienti pediatrici di età ≥ 3 anni, adolescenti e adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temodal deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

Può essere somministrata una terapia antiemetica (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Temodal è somministrato in associazione a radioterapia focale (fase concomitante) e successivamente in monoterapia per un massimo di 6 cicli di temozolomide (TMZ) (fase in monoterapia).

Fase concomitante

TMZ è somministrata per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m^2 per 42 giorni in associazione a radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non sono raccomandate riduzioni della dose, ma, in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, settimanalmente verrà deciso se ritardare o interrompere la somministrazione di TMZ. La somministrazione di TMZ può essere continuata durante i 42 giorni di periodo concomitante (fino a un massimo di 49 giorni) se tutte le seguenti condizioni vengono soddisfatte:

- conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

Durante il trattamento deve essere effettuato settimanalmente un esame emocromocitometrico completo. Il trattamento con TMZ deve essere interrotto temporaneamente o definitivamente durante la fase concomitante in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, come indicato nella Tabella 1.

<i>Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ</i>		
Tossicità	Interruzione di TMZ ^a	Cessazione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Conta trombocitica	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: Il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte: conta assoluta dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$; conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m^2 una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m^2 se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (ANC) è $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e la conta trombocitica è $\geq 100 \times 10^9/l$. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dosi nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m^2 al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.

Durante il trattamento deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo al Giorno 22 (21 giorni dopo la prima dose di TMZ). Il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

<i>Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia</i>		
Livello di Dose	Dose di TMZ (mg/m ² /giorno)	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dosi durante i Cicli 2-6 in assenza di tossicità

<i>Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia</i>		
Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose ^a	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
Conta trombocitica	< 50 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

a: i livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.

b: TMZ deve essere interrotto se:

- il livello di dose -1 (100 mg/m²) provoca ancora tossicità inaccettabile
- dopo la riduzione della dose si verifica ancora lo stesso Grado 3 di tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Pazienti adulti e pediatrici di almeno 3 anni di età con glioma maligno in recidiva o progressione:

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m² una volta al giorno per i primi 5 giorni seguiti da un'interruzione del trattamento per 23 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni totali). Per i pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia la dose iniziale è di 150 mg/m² una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m² una volta al giorno, per 5 giorni in assenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di almeno 3 anni di età, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione epatica o renale

La farmacocinetica di TMZ in pazienti con funzionalità epatica normale è sovrapponibile a quella di pazienti con compromissione epatica media o moderata. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di TMZ in pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child) o renale. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche di TMZ, è improbabile che nei pazienti con grave compromissione epatica o qualsiasi grado di compromissione renale sia richiesta una riduzione della dose. Tuttavia TMZ deve essere somministrato con cautela in questi pazienti.

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra i 19 e i 78 anni, ha evidenziato che la clearance di TMZ non è influenzata dall'età. Tuttavia, nei pazienti anziani (di età > 70 anni) sembra esserci un aumentato rischio di neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temodal devono essere assunte a digiuno.

Le capsule devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua e non devono essere aperte o masticate.

Se dopo somministrazione della dose si verifica vomito, non può essere somministrata una seconda dose nello stesso giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Durante il trattamento con TMZ sono state osservate infezioni opportunistiche (come polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e riattivazione di infezioni (come HBV, CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

In alcuni casi dopo la commercializzazione, nei pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi di co-somministrazione di steroidi, è stata osservata la meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali).

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

I pazienti che hanno ricevuto TMZ in associazione a RT in uno studio pilota seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta linfocitica è richiesta una profilassi contro PCP. Se si dovesse verificare linfopenia i pazienti devono continuare la profilassi fino a che la linfopenia non sia regredita ad un grado ≤ 1 .

Si può riscontrare una più ampia ricorrenza di PCP quando TMZ viene somministrato in un regime posologico più prolungato. Comunque, tutti i pazienti trattati con TMZ, soprattutto quelli che assumono steroidi, devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di PCP indipendentemente dal regime posologico. Casi di insufficienza respiratoria fatale sono stati riportati in pazienti in terapia con TMZ, in particolare in associazione con desametasone o altri steroidi.

HBV

È stata riportata epatite dovuta a riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), in alcuni casi ad esito fatale. Esperti in malattie del fegato devono essere consultati prima di iniziare il trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con malattia attiva). Durante il trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti in modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ è stato riportato danno epatico, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica al basale. Qualora i risultati fossero anormali, prima di iniziare con TMZ i medici devono valutare il beneficio/rischio compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

Neoplasie

Sono stati riportati molto raramente anche casi di sindrome mielodisplastica e tumori maligni secondari, compresa leucemia mieloide (vedere paragrafo 4.8).

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

Prima o dopo la somministrazione di TMZ, può essere indicata una terapia antiemetica.

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

È raccomandata una profilassi antiemetica prima della dose iniziale della fase in concomitanza mentre è fortemente raccomandata durante la fase in monoterapia.

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Nei pazienti in cui si sia verificato vomito grave (Grado 3 o 4) nei precedenti cicli di trattamento, può essere necessaria una terapia antiemetica.

Parametri di laboratorio

Nei pazienti trattati con TMZ si può verificare mielosoppressione, compresa pancitopenia prolungata, che può provocare anemia aplastica, che in alcuni casi ha portato ad un esito fatale. In alcuni casi, l'esposizione a medicinali concomitanti associati ad anemia aplastica, compresi carbamazepina, fenitoina, e sulfametossazolo/trimetoprim, complica la valutazione. Prima della somministrazione devono essere valutati i seguenti parametri di laboratorio: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$. Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) od entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché ANC sia $> 1,5 \times 10^9/l$ e la conta piastrinica sia $> 100 \times 10^9/l$. Se ANC si riduce a $< 1,0 \times 10^9/l$ o la conta delle piastrine è $< 50 \times 10^9/l$ durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 e 200 mg/m^2 . La dose più bassa raccomandata è di 100 mg/m^2 .

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza clinica in merito all'uso di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età.

L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

I pazienti anziani sembrano maggiormente esposti al rischio di neutropenia e trombocitopenia rispetto a quelli più giovani. Pertanto TMZ deve essere somministrato con particolare attenzione ai pazienti anziani.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio separato di fase I, la somministrazione di TMZ con ranitidina non produce alterazioni sull'assorbimento della temozolomide né sull'esposizione al suo metabolita attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC).

La somministrazione di TMZ con il cibo determina un calo del 33 % nella C_{max} e del 9 % nell'area sotto la curva (AUC).

Poiché non si può escludere che la variazione della C_{max} abbia significato clinico, Temodal deve essere somministrato senza cibo.

Dalla valutazione farmacocinetica della popolazione di studi di fase II è emerso che la somministrazione contemporanea di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti dei recettori H_2 o fenobarbitale non altera la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico è associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poiché TMZ non subisce metabolismo epatico ed è caratterizzata da un basso legame proteico, è improbabile che influisca sulla farmacocinetica degli altri prodotti medicinali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di TMZ in associazione con altri agenti mielosoppressivi può incrementare la possibilità di mielosoppressione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m² di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temodal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se TMZ sia escreta nel latte umano; pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con TMZ.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TMZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per l'insorgenza di senso di affaticamento e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea, affaticabilità, convulsioni ed eruzione cutanea. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni; la frequenza dei valori di laboratorio di Gradi 3-4 è riportata dopo la Tabella 4.

In pazienti con glioma in recidiva o progressione, nausea (43 %) e vomito (36 %) sono stati solitamente di Grado 1 o 2 (0 – 5 episodi di vomito in 24 ore), auto-limitanti o rapidamente controllati dalla terapia anti-emetica convenzionale. L'incidenza di nausea e vomito severi è stata pari al 4 %.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate durante l'uso post-marketing di TMZ sono elencate nella Tabella 4. Queste reazioni sono classificate in accordo alla Classificazione Sistemica Organica e alla frequenza. Le classi di frequenza sono definite in accordo alle seguenti convenzioni: Molto Comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria [†] , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica [†] , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopatia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simil-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ^l
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^l , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamilttransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

^d Comprende neuropatia, neuropatia periferica, polineuropatia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

^f Comprende sordità, sordità bilaterale, sordità neurosensoriale, sordità monolaterale

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

^h Comprende dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio addominale

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

^j Comprende test della funzionalità epatica aumentato, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

È stata riscontrata mielosoppressione (neutropenia e trombocitopenia), che è la nota tossicità dose-limitante per la maggior parte degli agenti citotossici, compresa TMZ. Quando l'alterazione dei parametri di laboratorio si somma agli effetti indesiderati durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8 % dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofili di Grado 3 o 4 comprendente eventi neutropenici. Nel 14 % dei pazienti che hanno ricevuto TMZ sono state osservate alterazioni trombocitiche di Grado 3 o 4, compresi eventi trombocitopenici.

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

Trombocitopenia e neutropenia di grado 3 o 4 si sono verificate rispettivamente nel 19 % e 17 % dei pazienti trattati per glioma maligno. Ciò ha determinato ospedalizzazione e/o interruzione del trattamento con TMZ rispettivamente nell'8 % e 4 % dei pazienti. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, e di trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %, nelle donne rispetto agli uomini, al primo ciclo di terapia. In un set di dati relativi a 400 soggetti con glioma ricorrente, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nell'8 % di soggetti femmine vs il 4 % di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine vs il 3 % di maschi, al primo ciclo di terapia. In uno studio con 288 soggetti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nel 3 % dei soggetti femmine vs lo 0 % dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1 % di soggetti femmine vs lo 0 % di maschi, al primo ciclo di terapia.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco encefalico o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. Sebbene i dati siano limitati, ci si aspetta che la tolleranza nei bambini sia simile a quella degli adulti. Non è stata stabilita la sicurezza di TMZ nei bambini di età inferiore a 3 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono state valutate clinicamente in pazienti dosi di 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m² (dose totale per ciclo nei 5 giorni). La tossicità ematologica è stata dose-limitante ed è stata riportata ad ogni dose ma è attesa come più grave alle dosi più alte. Un paziente ha assunto un sovradosaggio di 10.000 mg (dose totale per singolo ciclo, in 5 giorni) e le reazioni avverse riportate sono state pancitopenia, piressia,

insufficienza multifunzionale e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando effetti indesiderati che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03.

Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nel composto attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC). Si pensa che la citotossicità dell'MTIC sia dovuta principalmente alla alchilazione alla posizione O⁶ della guanina con un'ulteriore alchilazione alla posizione N⁷. Si pensa che le lesioni citotossiche che si sviluppano conseguentemente coinvolgono la riparazione aberrante dell'addotto metilico.

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Un totale di 573 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o TMZ + RT (n=287) o RT da sola (n=286). I pazienti nel braccio TMZ + RT hanno ricevuto in concomitanza TMZ (75 mg/m²) una volta al giorno, iniziando al primo giorno della RT fino all'ultimo giorno della RT, per 42 giorni (con un massimo di 49 giorni). Questa fase è stata seguita dalla somministrazione di TMZ in monoterapia (150 - 200 mg/m²) nei Giorni 1 - 5 di ciascun ciclo di 28 giorni, fino a un massimo di 6 cicli, iniziando 4 settimane dopo la fine della RT. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto solo RT. Durante la RT e la terapia combinata con TMZ è stata richiesta una profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ è stata somministrata come terapia di salvataggio nella fase di follow-up in 161 pazienti dei 282 (57 %) nel braccio della sola RT e in 62 pazienti dei 277 (22 %) nel braccio TMZ + RT.

L'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza totale è stato 1,59 (95 % CI per HR=1,33 – 1,91) con un log-rank $p < 0,0001$ a favore del braccio TMZ. La probabilità stimata di sopravvivenza a 2 o più anni (26 % vs 10 %) è più alta nel braccio di RT + TMZ. L'aggiunta di TMZ concomitante a RT, seguita da TMZ in monoterapia, nel trattamento dei pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi, ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza totale (OS) rispetto a RT da sola (Figura 1).

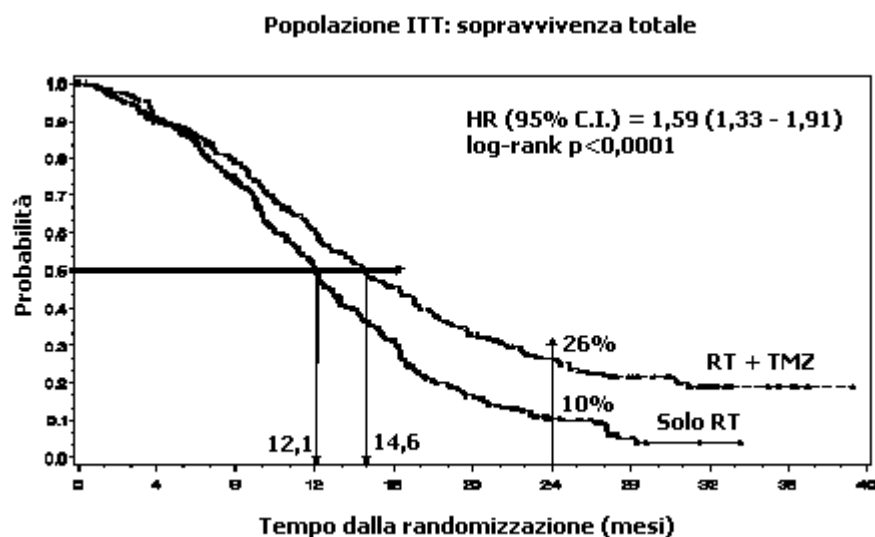


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

I risultati dello studio non sono stati in linea nel sottogruppo di pazienti con un basso performance status (WHO PS=2, n=70), in cui la sopravvivenza totale e il tempo di progressione furono simili in entrambi i bracci. Tuttavia in questo gruppo di pazienti non sembra essere presente un livello di rischio non accettabile.

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivato dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29 % dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazina su 225 pazienti (il 67 % dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19 %, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la sopravvivenza mediana globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8 %.

Nello studio randomizzato con controllo attivo, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per TMZ che per la procarbazina (21 % verso 8 %, rispettivamente - chi quadrato p = 0,008) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (test log rank p = 0,0063). La sopravvivenza mediana per TMZ e procarbazina è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank p = 0,33). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravvissuti è stata significativamente maggiore nel braccio di TMZ (60 %) che in quello della procarbazina (44 %) (chi-quadrato p = 0,019). Un beneficio è stato riscontrato nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con un KPS ≥ 80 .

I dati sul tempo di peggioramento dello stato neurologico sono stati favorevoli per TMZ rispetto alla procarbazina come anche i dati sul tempo di peggioramento del performance status (Diminuzione di KPS a < 70 , o un calo di almeno 30 punti). I tempi mediani di progressione in questi endpoint sono stati da 0,7 a 2,1 mesi più lunghi per TMZ che per la procarbazina (test log rank p = $< 0,01$ a 0,03).

Astrocitoma anaplastico ricorrente

In uno studio multicentrico, prospettico di fase II atto a valutare la sicurezza e l'efficacia di TMZ orale nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la PFS a 6 mesi è stata pari al 46 %. La PFS mediana è stata di 5,4 mesi. La sopravvivenza mediana globale era di 14,6 mesi. Il tasso di risposta, basato sulla valutazione del revisore centrale, è stato del 35 % (13 RC e 43 RP) per il gruppo di popolazione intent-to-treat (ITT) n=162. Per 43 pazienti è stata riportata malattia stabile. La

sopravvivenza a 6 mesi libera da eventi per la popolazione ITT, è stata del 44 % con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi; tali risultati sono simili a quelli per la sopravvivenza senza progressione. Per quanto riguarda la popolazione eleggibile per istologia, i risultati di efficacia sono stati simili. L'ottenimento di una risposta radiologica obiettiva od il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco cerebrale o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. La tolleranza a TMZ è risultata simile agli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O⁶ e N⁷ della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è ~ 2,4 % e 23 %, rispettivamente. *In vivo*, $t_{1/2}$ di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, e pari a 1,8 h.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale in pazienti adulti, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (tempi medi fra 0,5 e 1,5 ore). Dopo somministrazione orale di TMZ marcata con ¹⁴C, l'escrezione fecale media di ¹⁴C nei 7 giorni successivi alla dose era pari allo 0,8 % a dimostrazione di un completo assorbimento.

Distribuzione

TMZ è caratterizzata da una bassa tendenza a legarsi alle proteine (dal 10 % al 20 %) e quindi non si prevede che interagisca con agenti che si legano fortemente alle proteine.

Gli studi PET nell'uomo ed i dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale CSF. La penetrazione nel CSF è stata confermata in un paziente; l'esposizione del CSF calcolata sulla base dell'AUC di TMZ, era circa il 30 % di quella del plasma, risultato coerente con i dati nell'animale.

Eliminazione

L'emivita ($t_{1/2}$) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di ¹⁴C è la renale. In seguito a somministrazione orale circa il 5 % - 10 % della dose viene recuperato immodificato nelle urine nelle 24 ore ed il resto escreto come acido temozolomide, 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC) o come metaboliti polari non identificati.

Le concentrazioni plasmatiche aumentano in modo dose-correlato. Clearance plasmatica, volume di distribuzione e tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/m² per ciclo sia nei bambini che negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi di tossicità per ciclo singolo (5 giorni di trattamento e 23 senza trattamento), per 3 e 6 cicli nel ratto e nel cane. I bersagli primari di tossicità includevano il midollo osseo, il sistema linforeticolare, i testicoli ed il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori, che risultavano letali nel 60 %-100 % dei ratti e cani esaminati, si è verificata degenerazione della retina. La maggior parte degli effetti tossici si sono rivelati reversibili, fatta eccezione per gli eventi avversi a carico del sistema riproduttivo maschile e per la degenerazione retinica. Tuttavia, poiché le dosi che determinano la degenerazione retinica sono comprese nell'intervallo delle dosi letali, e non sono stati osservati effetti confrontabili negli studi clinici, non è stata attribuita rilevanza clinica a questo risultato.

TMZ è un agente alchilante embriotossico, teratogeno e genotossico. TMZ è più tossica nel ratto e nel cane che nell'uomo, e il dosaggio clinico si avvicina alla minima dose letale per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

I risultati del test Ames/salmonella e del test di aberrazione cromosomica del linfocita di sangue periferico umano (HPBL) hanno mostrato risposta positiva di mutagenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Involucro della capsula:

gelatina,
biossido di titanio (E 171),
sodio lauril solfato

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
glicole propilenico,
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,
ossido di ferro nero (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Presentazione in flacone

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Tenere il flacone ben chiuso.

Presentazione in bustina

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Presentazione in flacone

Flaconi di vetro ambrato di tipo I con chiusure in polipropilene a prova di bambino contenenti 5 o 20 capsule rigide.

La scatola contiene un flacone.

Presentazione in bustina

Le bustine sono composte da polietilene lineare a bassa densità (strato più interno), alluminio o polietilene tereftalato.

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida ed è fornita in una scatola di cartone.

La scatola contiene 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non aprire le capsule. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto della polvere in essa contenuta con la pelle o le mucose. Se si verificasse un contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

I pazienti devono essere avvisati di tenere le capsule fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/007
EU/1/98/096/008
EU/1/98/096/021
EU/1/98/096/022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 gennaio 1999
Data del rinnovo più recente: 26 gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di temozolomide.

Dopo la ricostituzione, 1 ml di soluzione per infusione contiene 2,5 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

Ciascun flaconcino contiene 2,4 mmol di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temodal è indicato nel trattamento di:

- pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in associazione a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia
- pazienti pediatriche di età ≥ 3 anni, adolescenti e adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temodal deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

Può essere somministrata una terapia antiemetica (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Temodal è somministrato in associazione a radioterapia focale (fase concomitante) e successivamente in monoterapia per un massimo di 6 cicli di temozolomide (TMZ) (fase in monoterapia).

Fase concomitante

TMZ è somministrata ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m² per 42 giorni in associazione a radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non sono raccomandate riduzioni della dose, ma, in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, settimanalmente verrà deciso se ritardare o interrompere la somministrazione di TMZ. La somministrazione di TMZ può essere continuata durante i 42 giorni di periodo concomitante (fino a un massimo di 49 giorni) se tutte le seguenti condizioni vengono soddisfatte:

- conta assoluta dei neutrofili (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$

- Common Toxicity Criteria (CTC) per tossicità non ematologica ≤ Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

Durante il trattamento deve essere effettuato settimanalmente un esame emocromocitometrico completo. Il trattamento con TMZ deve essere interrotto temporaneamente o definitivamente durante la fase concomitante in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, come indicato nella Tabella 1.

<i>Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ</i>		
Tossicità	Interruzione di TMZ ^a	Cessazione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	$\geq 0,5$ e $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Conta trombocitica	≥ 10 e $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: Il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni siano soddisfatte: conta assoluta dei neutrofili $\geq 1,5 \times 10^9/l$; conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$; CTC tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m^2 una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m^2 se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (ANC) è $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e la conta trombocitica è $\geq 100 \times 10^9/l$. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dosi nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m^2 al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.

Durante il trattamento deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo al Giorno 22 (21 giorni dopo la prima dose di TMZ). Il dosaggio deve essere ridotto o la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

<i>Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia</i>		
Livello di Dose	Dose di TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{giorno}$)	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dosi durante i Cicli 2-6 in assenza di tossicità

<i>Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia</i>		
Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose ^a	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vedere nota b
Conta trombocitica	$< 50 \times 10^9/l$	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

a: i livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.

b: TMZ deve essere interrotto se:

- il livello di dose -1 (100 mg/m^2) provoca ancora tossicità inaccettabile
- dopo la riduzione della dose si verifica ancora lo stesso Grado 3 di tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Pazienti adulti e pediatrici di almeno 3 anni di età con glioma maligno in recidiva o progressione:

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato ad un dosaggio di 200 mg/m^2 una volta al giorno per i primi 5 giorni seguiti da un'interruzione del trattamento per 23 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni totali). Per i pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia la dose iniziale è di 150 mg/m^2 una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m^2 una volta al giorno, per 5 giorni in assenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di almeno 3 anni di età, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione epatica o renale

La farmacocinetica di TMZ in pazienti con funzionalità epatica normale è sovrapponibile a quella di pazienti con compromissione epatica media o moderata. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di TMZ in pazienti con grave compromissione epatica (Classe C di Child) o renale. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche di TMZ, è improbabile che nei pazienti con grave compromissione epatica o qualsiasi grado di compromissione renale sia richiesta una riduzione della dose. Tuttavia TMZ deve essere somministrato con cautela in questi pazienti.

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra i 19 e i 78 anni, ha evidenziato che la clearance di TMZ non è influenzata dall'età. Tuttavia, nei pazienti anziani (di età > 70 anni) sembra esserci un aumentato rischio di neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Temodal $2,5 \text{ mg/ml}$ polvere per soluzione per infusione deve essere somministrato **solo per infusione endovenosa**. **Non deve** essere somministrato attraverso altre vie di somministrazione, come quella intratecale, intramuscolare o sottocutanea. Temodal $2,5 \text{ mg/ml}$ polvere per soluzione per infusione può essere somministrato nella stessa linea e.v. con sodio cloruro 0,9% iniettabile. È incompatibile con soluzioni di destrosio.

La dose adeguata di TMZ deve essere infusa per via endovenosa, con l'impiego di una pompa, per un tempo di 90 minuti.

Analogamente a quanto accade per altri agenti chemioterapici simili, si raccomanda cautela per evitare uno stravaso. Reazioni avverse nel sito di iniezione, per lo più di durata lieve o breve, sono state segnalate in pazienti in trattamento con Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione. Gli studi preclinici non hanno evidenziato alcun danno permanente dei tessuti (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

Temodal è disponibile anche in una formulazione in capsule rigide (per uso orale). Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione, somministrato mediante infusione endovenosa per 90 minuti, è bioequivalente alla formulazione in capsule rigide (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Durante il trattamento con TMZ sono state osservate infezioni opportunistiche (come polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e riattivazione di infezioni (come HBV, CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

In alcuni casi dopo la commercializzazione, nei pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi di co-somministrazione di steroidi, è stata osservata la meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali).

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

I pazienti che hanno ricevuto TMZ in associazione a RT in uno studio pilota seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta linfocitica è richiesta una profilassi contro PCP. Se si dovesse verificare linfopenia i pazienti devono continuare la profilassi fino a che la linfopenia non sia regredita ad un grado ≤ 1 .

Si può riscontrare una più ampia ricorrenza di PCP quando TMZ viene somministrato in un regime posologico più prolungato. Comunque, tutti i pazienti trattati con TMZ, soprattutto quelli che assumono steroidi, devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di PCP indipendentemente dal regime posologico. Casi di insufficienza respiratoria fatale sono stati riportati in pazienti in terapia con TMZ, in particolare in associazione con desametasone o altri steroidi.

HBV

È stata riportata epatite dovuta a riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), in alcuni casi ad esito fatale. Esperti in malattie del fegato devono essere consultati prima di iniziare il trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con malattia attiva). Durante il trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti in modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ è stato riportato danno epatico, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica al basale. Qualora i risultati fossero anormali, prima di iniziare con TMZ i medici devono valutare il beneficio/rischio compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

Neoplasie

Sono stati riportati molto raramente anche casi di sindrome mielodisplastica e tumori maligni secondari, compresa leucemia mieloide (vedere paragrafo 4.8).

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

Prima o dopo la somministrazione di TMZ, può essere indicata una terapia antiemetica.

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

È raccomandata una profilassi antiemetica prima della dose iniziale della fase in concomitanza mentre è fortemente raccomandata durante la fase in monoterapia.

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Nei pazienti in cui si sia verificato vomito grave (Grado 3 o 4) nei precedenti cicli di trattamento, può essere necessaria una terapia antiemetica.

Parametri di laboratorio

Nei pazienti trattati con TMZ si può verificare mielosoppressione, compresa pancitopenia prolungata, che può provocare anemia aplastica, che in alcuni casi ha portato ad un esito fatale. In alcuni casi, l'esposizione a medicinali concomitanti associati ad anemia aplastica, compresi carbamazepina, fenitoina, e sulfametossazolo/trimetoprim, complica la valutazione. Prima della somministrazione devono essere valutati i seguenti parametri di laboratorio: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$. Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) od entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché ANC sia $> 1,5 \times 10^9/l$ e la conta piastrinica sia $> 100 \times 10^9/l$. Se ANC si riduce a $< 1,0 \times 10^9/l$ o la conta delle piastrine è $< 50 \times 10^9/l$ durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 e 200 mg/m^2 . La dose più bassa raccomandata è di 100 mg/m^2 .

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza clinica in merito all'uso di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età. L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

I pazienti anziani sembrano maggiormente esposti al rischio di neutropenia e trombocitopenia rispetto a quelli più giovani. Pertanto TMZ deve essere somministrato con particolare attenzione ai pazienti anziani.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Questo medicinale contiene 2,4 mmol di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione nei pazienti in regime alimentare con controllo dell'apporto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio separato di fase I, la somministrazione di TMZ con ranitidina non produce alterazioni sull'assorbimento della temozolomide né sull'esposizione al suo metabolita attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC).

Dalla valutazione farmacocinetica della popolazione di studi di fase II è emerso che la somministrazione contemporanea di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti dei recettori H₂ o fenobarbitale non altera la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico è associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poiché TMZ non subisce metabolismo epatico ed è caratterizzata da un basso legame proteico, è improbabile che influisca sulla farmacocinetica degli altri prodotti medicinali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di TMZ in associazione con altri agenti mielosoppressivi può incrementare la possibilità di mielosoppressione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m² di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temodal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se TMZ sia escreta nel latte umano; pertanto l'allattamento al seno deve essere interrotto durante il trattamento con TMZ.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TMZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per l'insorgenza di senso di affaticamento e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici con capsule rigide

Nei pazienti trattati con TMZ negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea, affaticabilità, convulsioni ed eruzione cutanea. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni; la frequenza dei valori di laboratorio di Gradi 3-4 è riportata dopo la Tabella 4.

In pazienti con glioma in recidiva o progressione, nausea (43 %) e vomito (36 %) sono stati solitamente di Grado 1 o 2 (0 – 5 episodi di vomito in 24 ore), auto-limitanti o rapidamente controllati dalla terapia anti-emetica convenzionale. L'incidenza di nausea e vomito severi è stata pari al 4 %.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate durante l'uso post-marketing di TMZ sono elencate nella Tabella 4. Queste reazioni sono classificate in accordo alla Classificazione Sistemica Organica e alla frequenza. Le classi di frequenza sono definite in accordo alle seguenti convenzioni: Molto Comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria [†] , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^b , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica [†] , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopatia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simil-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ⁱ
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^l , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamilttransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

^d Comprende neuropatia, neuropatia periferica, polineuropatia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

^f Comprende sordità, sordità bilaterale, sordità neurosensoriale, sordità monolaterale

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

^h Comprende dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio addominale

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

^j Comprende test della funzionalità epatica aumentato, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

È stata riscontrata mielosoppressione (neutropenia e trombocitopenia), che è la nota tossicità dose-limitante per la maggior parte degli agenti citotossici, compresa TMZ. Quando l'alterazione dei parametri di laboratorio si somma agli effetti indesiderati durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8 % dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofili di Grado 3 o 4 comprendente eventi neutropenici. Nel 14 % dei pazienti che hanno ricevuto TMZ sono state osservate alterazioni trombocitiche di Grado 3 o 4, compresi eventi trombocitopenici.

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

Trombocitopenia e neutropenia di grado 3 o 4 si sono verificate rispettivamente nel 19 % e 17 % dei pazienti trattati per glioma maligno. Ciò ha determinato ospedalizzazione e/o interruzione del trattamento con TMZ rispettivamente nell'8 % e 4 % dei pazienti. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % vs 5 %, e di trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % vs 3 %, nelle donne rispetto agli uomini, al primo ciclo di terapia. In un set di dati relativi a 400 soggetti con glioma ricorrente, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nell'8 % di soggetti femmine vs il 4 % di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine vs il 3 % di maschi, al primo ciclo di terapia. In uno studio con 288 soggetti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nel 3 % dei soggetti femmine vs lo 0 % dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1 % di soggetti femmine vs lo 0 % di maschi, al primo ciclo di terapia.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatriche (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco encefalico o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. Sebbene i dati siano limitati, ci si aspetta che la tolleranza nei bambini sia simile a quella degli adulti. Non è stata stabilita la sicurezza di TMZ nei bambini di età inferiore a 3 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono state valutate clinicamente in pazienti dosi di 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m² (dose totale per ciclo nei 5 giorni). La tossicità ematologica è stata dose-limitante ed è stata riportata ad ogni dose ma è attesa come più grave alle dosi più alte. Un paziente ha assunto un sovradosaggio di 10.000 mg (dose totale per singolo ciclo, in 5 giorni) e le reazioni avverse riportate sono state pancitopenia, piressia, insufficienza multifunzionale e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando effetti indesiderati che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03

Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nel composto attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC). Si pensa che la citotossicità dell'MTIC sia dovuta principalmente alla alchilazione alla posizione O⁶ della guanina con un'ulteriore alchilazione alla posizione N⁷. Si pensa che le lesioni citotossiche che si sviluppano conseguentemente coinvolgano la riparazione aberrante dell'addotto metilico.

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Un totale di 573 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o TMZ + RT (n=287) o RT da sola (n=286). I pazienti nel braccio TMZ + RT hanno ricevuto in concomitanza TMZ (75 mg/m²) una volta al giorno, iniziando al primo giorno della RT fino all'ultimo giorno della RT, per 42 giorni (con un massimo di 49 giorni). Questa fase è stata seguita dalla somministrazione di TMZ in monoterapia (150 - 200 mg/m²) nei Giorni 1 - 5 di ciascun ciclo di 28 giorni, fino a un massimo di 6 cicli, iniziando 4 settimane dopo la fine della RT. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto solo RT. Durante la RT e la terapia combinata con TMZ è stata richiesta una profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

TMZ è stata somministrata come terapia di salvataggio nella fase di follow-up in 161 pazienti dei 282 (57 %) nel braccio della sola RT e in 62 pazienti dei 277 (22 %) nel braccio TMZ + RT.

L'hazard ratio (HR) per la sopravvivenza totale è stato 1,59 (95 % CI per HR=1,33 – 1,91) con un log-rank p < 0,0001 a favore del braccio TMZ. La probabilità stimata di sopravvivenza a 2 o più anni (26 % vs 10 %) è più alta nel braccio di RT + TMZ. L'aggiunta di TMZ concomitante a RT, seguita da TMZ in monoterapia, nel trattamento dei pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi, ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza totale (OS) rispetto a RT da sola (Figura 1).

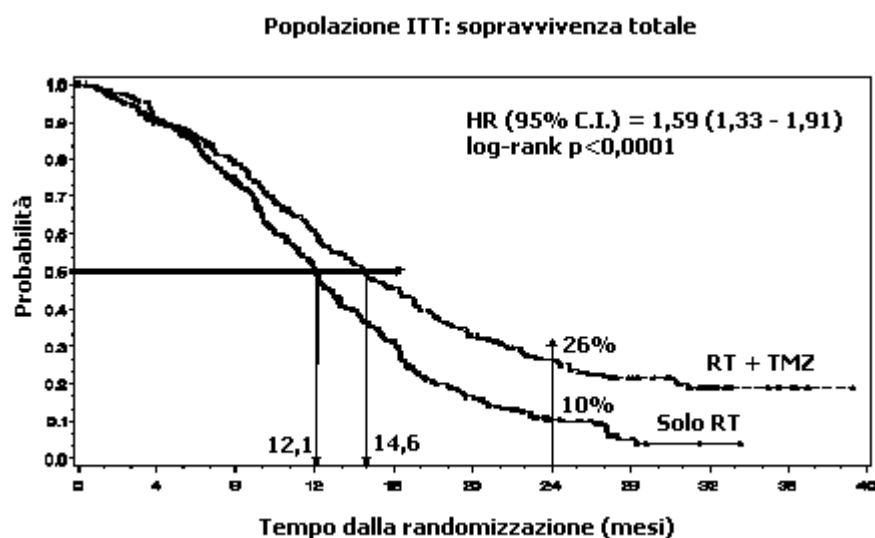


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

I risultati dello studio non sono stati in linea nel sottogruppo di pazienti con un basso performance status (WHO PS=2, n=70), in cui la sopravvivenza totale e il tempo di progressione furono simili in entrambi i bracci. Tuttavia in questo gruppo di pazienti non sembra essere presente un livello di rischio non accettabile.

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivato dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29 % dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazine su 225 pazienti (il 67 % dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19 %, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la sopravvivenza mediana globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8 %.

Nello studio randomizzato con controllo attivo, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per TMZ che per la procarbazine (21 % verso 8 %, rispettivamente - chi quadrato $p = 0,008$) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (test log rank $p = 0,0063$). La sopravvivenza mediana per TMZ e procarbazine è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank $p = 0,33$). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravvissuti è stata significativamente maggiore nel braccio di TMZ (60 %) che in quello della procarbazine (44 %) (chi-quadrato $p = 0,019$). Un beneficio è stato riscontrato nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con un KPS ≥ 80 .

I dati sul tempo di peggioramento dello stato neurologico sono stati favorevoli per TMZ rispetto alla procarbazine come anche i dati sul tempo di peggioramento del performance status (Diminuzione di KPS a < 70 , o un calo di almeno 30 punti). I tempi mediani di progressione in questi endpoint sono stati da 0,7 a 2,1 mesi più lunghi per TMZ che per la procarbazine (test log rank $p = < 0,01$ a 0,03).

Astrocitoma anaplastico ricorrente

In uno studio multicentrico, prospettico di fase II atto a valutare la sicurezza e l'efficacia di TMZ orale nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la PFS a 6 mesi è stata pari al 46 %. La PFS mediana è stata di 5,4 mesi. La sopravvivenza mediana globale era di 14,6 mesi. Il

tasso di risposta, basato sulla valutazione del revisore centrale, è stato del 35 % (13 RC e 43 RP) per il gruppo di popolazione intent-to-treat (ITT) n=162. Per 43 pazienti è stata riportata malattia stabile. La sopravvivenza a 6 mesi libera da eventi per la popolazione ITT, è stata del 44 % con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi; tali risultati sono simili a quelli per la sopravvivenza senza progressione. Per quanto riguarda la popolazione eleggibile per istologia, i risultati di efficacia sono stati simili. L'ottenimento di una risposta radiologica obiettiva od il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco cerebrale o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. La tolleranza a TMZ è risultata simile agli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil(triazin-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-amino-imidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O⁶ e N⁷ della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è ~ 2,4 % e 23 %, rispettivamente. *In vivo*, t_{1/2} di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, e pari a 1,8 h.

In uno studio di bioequivalenza in aperto, in *crossover* a due vie, sul profilo farmacocinetico di TMZ per via orale ed endovenosa, in pazienti con tumori primitivi del sistema nervoso centrale (SNC), Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione somministrato per 90 minuti, è risultato bioequivalente per C_{max} e AUC di TMZ e MTIC, rispetto a Temodal capsule rigide, dopo la somministrazione di una dose da 150 mg/m². I valori medi di C_{max} per TMZ e MTIC sono stati rispettivamente 7,4 µg/ml e 320 ng/ml, dopo 90 minuti di infusione endovenosa. I valori medi di AUC(0 → ∞) per TMZ e MTIC sono stati rispettivamente 25 µg•h/ml e di 1.004 ng•h/ml.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale in pazienti adulti, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (tempi medi fra 0,5 e 1,5 ore). Dopo somministrazione orale di TMZ marcata con ¹⁴C, l'escrezione fecale media di ¹⁴C nei 7 giorni successivi alla dose era pari allo 0,8 % a dimostrazione di un completo assorbimento.

Distribuzione

TMZ è caratterizzata da una bassa tendenza a legarsi alle proteine (dal 10 % al 20 %) e quindi non si prevede che interagisca con agenti che si legano fortemente alle proteine.

Gli studi PET nell'uomo ed i dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale CSF. La penetrazione nel CSF è stata confermata in un paziente; l'esposizione del CSF calcolata sulla base dell'AUC di TMZ, era circa il 30 % di quella del plasma, risultato coerente con i dati nell'animale.

Eliminazione

L'emivita (t_{1/2}) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di ¹⁴C è la renale. In seguito a somministrazione orale circa il 5 % - 10 % della dose viene recuperato immodificato nelle urine nelle 24 ore ed il resto escreto come acido temozolomide, 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC) o come metaboliti polari non identificati.

Le concentrazioni plasmatiche aumentano in modo dose-correlato. Clearance plasmatica, volume di distribuzione e tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/m² per ciclo sia nei bambini che negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi di tossicità per ciclo singolo (5 giorni di trattamento e 23 senza trattamento), per 3 e 6 cicli nel ratto e nel cane. I bersagli primari di tossicità includevano il midollo osseo, il sistema linforeticolare, i testicoli ed il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori, che risultavano letali nel 60 %-100 % dei ratti e cani esaminati, si è verificata degenerazione della retina. La maggior parte degli effetti tossici si sono rivelati reversibili, fatta eccezione per gli eventi avversi a carico del sistema riproduttivo maschile e per la degenerazione retinica. Tuttavia, poiché le dosi che determinano la degenerazione retinica sono comprese nell'intervallo delle dosi letali, e non sono stati osservati effetti confrontabili negli studi clinici, non è stata attribuita rilevanza clinica a questo risultato.

TMZ è un agente alchilante embriotossico, teratogeno e genotossico. TMZ è più tossica nel ratto e nel cane che nell'uomo, e il dosaggio clinico si avvicina alla minima dose letale per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

I risultati del test Ames/salmonella e del test di aberrazione cromosomica del linfocita di sangue periferico umano (HPBL) hanno mostrato risposta positiva di mutagenicità.

La formulazione endovenosa ha prodotto irritazione locale nel sito di iniezione, sia nei conigli, sia nei ratti. L'irritazione è stata temporanea e non associata a danno durevole dei tessuti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)

Treonina

Polisorbato 80

Sodio citrato (per aggiustamento del pH)

Acido cloridrico concentrato (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 4 anni

Soluzione ricostituita:

Dopo la ricostituzione, è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica in uso per 14 ore a 25°C, compreso il tempo di infusione.

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego, sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa fra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro trasparente di tipo I, sigillati con tappi in gomma bromobutilica e sigilli di alluminio con cappuccio *flip-off* color pesca. Ciascun flaconcino contiene 100 mg di TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml è fornito in confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Occorre osservare cautela nel maneggiare Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione. È necessario indossare i guanti e utilizzare una tecnica in asepsi. Se Temodal 2,5 mg/ml entra in contatto con la cute o la mucosa, lavare immediatamente a fondo con acqua e sapone.

Ciascun flaconcino deve essere ricostituito con 41 ml di acqua sterilizzata per iniezioni. La soluzione risultante contiene 2,5 mg/ml di TMZ. I flaconcini devono essere girati delicatamente e non agitati. La soluzione deve essere ispezionata e ogni flaconcino contenente materiale particolato visibile non deve essere utilizzato. Prelevare fino a 40 ml di soluzione ricostituita, in accordo alla dose totale prescritta, e trasferirli in una sacca per infusione vuota da 250 ml (PVC o poliolefina). Il deflussore della pompa deve essere attaccato alla sacca, dopo essere stato lavato e chiuso. Temodal 2,5 mg/ml deve essere somministrato **esclusivamente** per infusione endovenosa per un tempo di 90 minuti.

Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione può essere somministrato nella stessa linea e.v. con sodio cloruro 0,9% iniettabile. È incompatibile con soluzioni di destrosio. In assenza di dati aggiuntivi questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o infuso contemporaneamente attraverso la stessa linea di somministrazione endovenosa.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 gennaio 1999

Data del rinnovo più recente: 26 gennaio 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

SP Labo N.V.
Industriepark 30
2220 Heist op den Berg
Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE 1 FLACONE DA 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL 5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 5 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/001 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/002 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temodal 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE 1 FLACONE DA 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL 20 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 20 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/003 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/004 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temodal 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA CONTENENTE 1 FLACONE DA 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL
100 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 100 mg capsule rigide
temozolomide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/005 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/006 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temodal 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA CONTENENTE 1 FLACONE DA 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL
140 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 140 mg capsule rigide
temozolomide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/009 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/010 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temodal 140 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

**SCATOLA CONTENENTE 1 FLACONE DA 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL
180 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 180 mg capsule rigide
temozolomide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINE DI
PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/011 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/012 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temodal 180 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA CONTENENTE 1 FLACONE DA 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL
250 mg****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Temodal 250 mg capsule rigide
temozolomide

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**Citotossico**

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.
Tenere il flacone ben chiuso.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/007 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/008 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temodal 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA PER FLACONI CONTENENTI 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL 5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 5 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PER FLACONI CONTENENTI 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL
20 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 20 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PER FLACONI CONTENENTI 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL
100 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 100 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PER FLACONI CONTENENTI 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL
140 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 140 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PER FLACONI CONTENENTI 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL
180 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 180 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA PER FLACONI CONTENENTI 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL
250 mg**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 250 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL 5 mg IN BUSTINE SIGILLATE INDIVIDUALMENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 5 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide in bustine
20 capsule rigide in bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/024 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/025 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temodal 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA CONTENENTE 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL 20 mg IN BUSTINE SIGILLATE INDIVIDUALMENTE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Temodal 20 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide in bustine
20 capsule rigide in bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**Citotossico**

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/013 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/014 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temodal 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA CONTENENTE 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL 100 mg IN BUSTINE SIGILLATE INDIVIDUALMENTE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Temodal 100 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide in bustine
20 capsule rigide in bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**Citotossico**

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/015 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/016 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temodal 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL 140 mg IN BUSTINE SIGILLATE INDIVIDUALMENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 140 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide in bustine
20 capsule rigide in bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/017 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/018 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temodal 140 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA CONTENENTE 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL 180 mg IN BUSTINE SIGILLATE INDIVIDUALMENTE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Temodal 180 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide in bustine
20 capsule rigide in bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**Citotossico**

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/019 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/020 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temodal 180 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA CONTENENTE 5 O 20 CAPSULE RIGIDE DI TEMODAL 250 mg IN BUSTINE SIGILLATE INDIVIDUALMENTE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Temodal 250 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide in bustine
20 capsule rigide in bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**Citotossico**

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/021 (5 capsule rigide)
EU/1/98/096/022 (20 capsule rigide)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temodal 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA CONTENENTE 1 CAPSULA RIGIDA DI TEMODAL 5 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 5 mg capsule
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA CONTENENTE 1 CAPSULA RIGIDA DI TEMODAL 20 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 20 mg capsule
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA CONTENENTE 1 CAPSULA RIGIDA DI TEMODAL 100 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 100 mg capsule
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA CONTENENTE 1 CAPSULA RIGIDA DI TEMODAL 140 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 140 mg capsule
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA CONTENENTE 1 CAPSULA RIGIDA DI TEMODAL 180 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 180 mg capsule
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

BUSTINA CONTENENTE 1 CAPSULA RIGIDA DI TEMODAL 250 mg

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temodal 250 mg capsule
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di temozolomide.
Dopo la ricostituzione, 1 ml di soluzione per infusione contiene 2,5 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: mannitolo (E 421), treonina, polisorbato 80, sodio citrato e acido cloridrico concentrato per l'aggiustamento del pH.

Per il sodio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione

1 flaconcino da 100 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solo per uso endovenoso.

Solo per uso singolo.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

Evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Dopo la ricostituzione, usare la soluzione entro 14 ore a 25°C, incluso il tempo per l'infusione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/023

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC

SN

NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA FLACONCINO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 100 mg di temozolomide.
Dopo la ricostituzione, 1 ml di soluzione per infusione contiene 2,5 mg.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Mannitolo (E421), treonina, polisorbato 80, sodio citrato e acido cloridrico.
Per il sodio, vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per soluzione per infusione
100 mg

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso,
solo per uso singolo.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico
Evitare il contatto con pelle, occhi, naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.

Dopo la ricostituzione, usare la soluzione entro 14 ore a 25°C, incluso il tempo per l'infusione.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/98/096/023

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Temodal 5 mg capsule rigide
Temodal 20 mg capsule rigide
Temodal 100 mg capsule rigide
Temodal 140 mg capsule rigide
Temodal 180 mg capsule rigide
Temodal 250 mg capsule rigide
temozolomide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Temodal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Temodal
3. Come prendere Temodal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Temodal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Temodal e a cosa serve

Temodal contiene un medicinale chiamato temozolomide. Questo medicinale è un agente antitumorale.

Temodal è usato per il trattamento di forme specifiche di tumore al cervello:

- negli adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi. Temodal è inizialmente usato in associazione alla radioterapia (fase di trattamento concomitante) e successivamente da solo (fase di trattamento in monoterapia).
- nei bambini di età uguale e superiore a 3 anni e nei pazienti adulti con glioma maligno, come glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico. Temodal è usato in questi tumori che manifestino ricaduta o progressione dopo la terapia standard.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Temodal

Non prenda Temodal

- se è allergico alla temozolomide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto una precedente reazione allergica alla dacarbazina (un medicinale antitumorale, chiamato a volte DTIC). Segni di reazione allergica includono sensazione di prurito, mancanza di fiato o sibilo, gonfiore della faccia, delle labbra, della lingua o della gola.
- se il numero di alcuni tipi di cellule del sangue è gravemente ridotto (mielosoppressione), come il numero dei globuli bianchi e delle piastrine. Queste cellule del sangue sono importanti per combattere le infezioni e per una coagulazione del sangue corretta. Il medico le farà fare gli esami del sangue per essere sicuro che il numero di queste cellule sia sufficiente per iniziare il trattamento.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Temodal,

- poiché deve essere attentamente tenuto sotto osservazione per lo sviluppo di una grave forma di infezione del torace detta polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP).
Se è un paziente di prima diagnosi (glioblastoma multiforme) può esserle somministrato Temodal per 42 giorni in associazione a radioterapia. In questo caso, il medico le prescriverà anche medicinali per aiutarla a prevenire questo tipo di polmonite (PCP).
- se ha mai avuto o potrebbe avere attualmente in corso un'infezione da epatite B. Questo perché Temodal potrebbe causare una riattivazione dell'epatite B, che in alcuni casi può essere fatale. Prima di iniziare il trattamento i pazienti saranno attentamente controllati dal medico per verificare se ci sono segni di questa infezione.
- se ha un basso numero di globuli rossi (anemia), di globuli bianchi e piastrine, o problemi di coagulazione del sangue prima dell'inizio del trattamento, o se li sviluppa durante il trattamento. Il medico potrà decidere di ridurre la dose, interrompere, sospendere o cambiare il trattamento. Può anche aver bisogno di altri trattamenti. In alcuni casi, può essere necessario sospendere la somministrazione di Temodal. Campioni del suo sangue verranno analizzati frequentemente durante il trattamento per controllare gli effetti indesiderati di Temodal sulle cellule del suo sangue.
- poiché può avere un basso rischio di sviluppare altre alterazioni delle cellule del sangue, compresa leucemia.
- se ha nausea (sensazione di malessere allo stomaco) e/o vomito che sono effetti indesiderati molto comuni di Temodal (vedere paragrafo 4), il medico può prescriverle un medicinale (un anti-emetico) per aiutarla a prevenire il vomito.
Se lei vomita frequentemente prima o durante il trattamento, chiedi al medico il momento più opportuno per assumere Temodal fino a che il vomito non sia sotto controllo. In caso di vomito dopo assunzione di una dose, non ne assuma una seconda nello stesso giorno.
- se lei dovesse avere febbre o sintomi di un'infezione contatti immediatamente il medico.
- se ha più di 70 anni, potrebbe avere una maggiore predisposizione alle infezioni, lividi o sanguinamento.
- se ha problemi al fegato o ai reni, la sua dose di Temodal potrebbe dover essere aggiustata.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 3 anni perché non è stato studiato. Ci sono informazioni limitate in pazienti di età superiore a 3 anni che hanno preso Temodal.

Altri medicinali e Temodal

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Questo perché non deve essere trattata con Temodal in gravidanza a meno che non sia chiaramente indicato dal medico.

Precauzioni contraccettive efficaci devono essere adottate **sia da pazienti maschi che femmine** che stanno assumendo Temodal (vedere anche "Fertilità maschile" sotto).

Deve interrompere l'allattamento se è in trattamento con Temodal.

Fertilità maschile

Temodal può causare infertilità permanente. I pazienti maschi devono usare un metodo contraccettivo efficace e non cercare di avere un figlio per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento. È raccomandato informarsi sulla conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Temodal può causarle stanchezza o sonnolenza. In tal caso non guidi o non utilizzi strumenti o macchinari o bicicletta finché non vede gli effetti che questo medicinale ha su di lei (vedere paragrafo 4).

Temodal contiene lattosio

Temodal contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

3. Come prendere Temodal

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dosaggio e durata del trattamento

Il medico determinerà la sua dose di Temodal. Essa dipende dalla sua taglia (altezza e peso) e, se ha un tumore ricorrente, dall'eventuale precedente trattamento chemioterapico. Possono essere prescritti altri medicinali (anti-emetici) da assumere prima e/o dopo aver assunto Temodal per prevenire o controllare la nausea e il vomito.

Pazienti con glioblastoma multiforme diagnosticato per la prima volta:

Se è un paziente a cui è stato diagnosticato il tumore per la prima volta, il trattamento avverrà in due fasi:

- inizialmente Temodal è associato a radioterapia (fase concomitante)
- in seguito Temodal è somministrato da solo (fase in monoterapia).

Durante la fase concomitante, il medico inizierà Temodal a una dose di 75 mg/m² (dose usuale). Lei assumerà questa dose ogni giorno per 42 giorni (fino ad un massimo di 49 giorni) in associazione con radioterapia. L'assunzione della dose di Temodal può essere ritardata o interrotta sulla base del numero delle cellule del suo sangue e di come lei sopporta il medicinale durante la fase concomitante. Una volta che la radioterapia è completata, lei interromperà il trattamento per 4 settimane. Questo darà al suo organismo la possibilità di recupero. Poi, lei inizierà la monoterapia.

Durante la fase in monoterapia, la dose e il modo di assumere Temodal saranno differenti. Il medico stabilirà la sua dose corretta. Ci potranno essere fino a 6 periodi di trattamento (cicli). Ciascuno dura 28 giorni. Lei assumerà la sua nuova dose di Temodal da solo una volta al giorno per i primi 5 giorni ("giorni di terapia") di ciascun ciclo. La prima dose sarà di 150 mg/m². Poi seguiranno 23 giorni senza Temodal. Così si raggiungono i 28 giorni del ciclo di trattamento.

Dopo il Giorno 28, inizierà il ciclo successivo. Lei assumerà ancora Temodal una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza Temodal. La dose di Temodal può essere aggiustata, ritardata o interrotta sulla base della sua conta ematica e di come lei sopporta il medicinale durante ogni ciclo di trattamento.

Pazienti con tumori che si sono ripresentati o che sono peggiorati (gliomi maligni, quali glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico) trattati con solo Temodal:

Un ciclo di trattamento con Temodal dura 28 giorni.

Lei prenderà Temodal da solo una volta al giorno per i primi 5 giorni. Questa dose giornaliera dipende da eventuali trattamenti chemioterapici precedenti.

Se non è stato precedentemente trattato con chemioterapia, la sua prima dose di Temodal sarà di 200 mg/m² una volta al giorno per i primi 5 giorni. Se lei è stato trattato in precedenza con chemioterapia, la sua prima dose di Temodal sarà di 150 mg/m² una volta al giorno per i primi 5 giorni.

Per i successivi 23 giorni lei non riceverà più Temodal. Si completerà così il ciclo di 28 giorni.

Dopo il Giorno 28, comincerà il ciclo successivo. Lei prenderà ancora Temodal una volta al giorno per cinque giorni, seguiti da 23 giorni senza Temodal.

Prima di ogni nuovo ciclo, le verranno fatti degli esami del sangue per verificare se la dose di Temodal deve essere modificata. Sulla base dei risultati dei suoi esami del sangue il medico potrà modificare la sua dose per il ciclo successivo.

Come prendere Temodal

Assuma la dose di Temodal che le è stata prescritta una volta al giorno, preferibilmente alla stessa ora di ogni giorno.

Assuma le capsule a stomaco vuoto; ad esempio, almeno un'ora prima di fare colazione. Ingerisca la(e) capsula(e) intera con un bicchiere d'acqua. Non apra, schiacci o mastichi le capsule. Se la capsula è danneggiata, eviti il contatto della polvere con la pelle, gli occhi o il naso. Se accidentalmente un po' di polvere dovesse venire a contatto con gli occhi o il naso, risciacqui con acqua l'area interessata.

A seconda della dose prescritta, potrebbe essere necessario assumere più di una capsula contemporaneamente, eventualmente con diversi dosaggi (contenuto della sostanza attiva in mg). Il colore dell'involucro della capsula è diverso per ogni dosaggio (vedere tabella sottostante).

Dosaggio	Colore dell'involucro
Temodal 5 mg capsule rigide	verde
Temodal 20 mg capsule rigide	giallo
Temodal 100 mg capsule rigide	rosa
Temodal 140 mg capsule rigide	blu
Temodal 180 mg capsule rigide	arancione
Temodal 250 mg capsule rigide	bianco

È necessario assicurarsi di aver capito bene e di ricordarsi quanto segue:

- quante capsule ha bisogno di assumere per il suo dosaggio giornaliero. Chieda al medico o al farmacista di scriverglielo (compreso il colore).
- quali sono i giorni di assunzione della terapia.

Riveda la dose con il medico ogni volta che deve iniziare un nuovo ciclo, in quanto potrebbe essere diversa dal ciclo precedente.

Prenda Temodal seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Errori nell'assunzione di questo medicinale potrebbero causare gravi danni alla salute.

Se prende più Temodal di quanto deve

Nel caso di accidentale assunzione di un numero di capsule superiore a quanto prescritto, contatti immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica di prendere Temodal

Prenda la dose che ha dimenticato appena possibile nel corso dello stesso giorno. Se è trascorso un intero giorno, contatti il medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose, a meno che non le venga detto dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti **immediatamente** il medico nel caso si manifesti:

- una reazione allergica (ipersensibilità) grave (orticaria, respiro affannoso o altra difficoltà respiratoria),
- emorragia incontrollata,
- crisi convulsive (convulsioni),
- febbre,
- brividi,
- grave mal di testa che non passa.

Il trattamento con Temodal può causare una riduzione di certi tipi di cellule nel sangue. Ciò può indurre un aumento di lividi o sanguinamenti, anemia (numero ridotto di globuli rossi), febbre e una ridotta resistenza alle infezioni. La riduzione del numero di cellule nel sangue è normalmente di breve durata. In alcuni casi, può essere prolungata e può portare ad una forma molto grave di anemia (anemia aplastica). Il medico terrà regolarmente sotto controllo il suo sangue e deciderà se sia necessaria una terapia specifica. In alcuni casi la dose di Temodal sarà ridotta od il trattamento terminato.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati, sono elencati di seguito:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- perdita di appetito, difficoltà a parlare, mal di testa
- vomito, nausea, diarrea, stitichezza
- eruzione cutanea, perdita di capelli
- stanchezza

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- infezioni, infezioni della bocca, infezioni di ferita
- riduzione del numero di cellule del sangue (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia)
- reazione allergica
- aumento di zuccheri nel sangue
- perdita di memoria, depressione, ansia, confusione, incapacità di addormentarsi o restare addormentato
- disturbi di coordinazione e problemi di equilibrio
- difficoltà di concentrazione, alterazione dello stato mentale o dell'attenzione, perdita di memoria
- capogiro, disturbo dei sensi, sensazione di formicolio, tremore, alterazione del gusto
- perdita parziale della vista, visione anormale, visione doppia, secchezza o dolore agli occhi
- sordità, ronzii nelle orecchie, mal d'orecchio
- coaguli di sangue nel polmone o nelle gambe, pressione sanguigna elevata
- polmonite, respiro corto, bronchite, tosse, infiammazione delle cavità nasali
- dolori di stomaco o addominali, disturbi di stomaco/bruciori di stomaco, difficoltà a deglutire
- pelle secca, prurito
- danno muscolare, debolezza muscolare, dolori e fitte muscolari
- dolore alle giunture, mal di schiena
- urinare frequentemente, difficoltà a trattenere le urine

- febbre, sintomi influenzali, dolore, senso di malessere, raffreddore o influenza
- ritenzione di liquidi, gambe gonfie
- aumento degli enzimi del fegato
- perdita di peso, aumento di peso
- lesione da radiazioni

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- infezioni cerebrali (meningoencefalite erpetica) inclusi casi che hanno provocato la morte
- infezioni nuove o riattivate da citomegalovirus
- infezioni causate dal virus dell'epatite B riattivato
- tumori secondari inclusa leucemia
- riduzione del numero di cellule del sangue (pancitopenia, anemia, leucopenia)
- macchie rosse sottocutanee
- diabete insipido (i sintomi comprendono aumento dell'escrezione di urina e sensazione di sete), basso livello di potassio nel sangue
- alterazioni dell'umore, allucinazione
- paralisi parziale, cambiamento nella percezione degli odori
- disturbi dell'udito, infezione dell'orecchio medio
- palpitazioni (quando puoi sentire il tuo battito cardiaco), vampate di calore
- gonfiore di stomaco, difficoltà a controllare i movimenti intestinali, emorroidi, bocca secca
- epatite e danno al fegato (inclusa insufficienza del fegato che provoca la morte), colestasi, aumento della bilirubina
- vescicole sul corpo o in bocca, esfoliazione della cute, eruzione cutanea, arrossamento doloroso della pelle, grave eruzione cutanea con gonfiore della pelle (compresi palmo delle mani e pianta dei piedi)
- aumentata sensibilità della pelle alla luce solare, orticaria (ponfi), aumento della sudorazione, cambiamento nella colorazione della pelle
- difficoltà a urinare
- sanguinamento vaginale, irritazione vaginale, cicli mestruali assenti o abbondanti, dolore al seno, impotenza sessuale
- brividi, gonfiore del viso, scolorimento della lingua, sete, disturbi dentali

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Temodal

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può causare la morte per i bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Presentazione in flacone

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nel flacone originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Tenere il flacone ben chiuso.

Presentazione in bustina

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Informi il farmacista se nota cambiamenti nell'aspetto delle capsule.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Temodal

Il principio attivo è temozolomide.

Temodal 5 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 5 mg di temozolomide.

Temodal 20 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 20 mg di temozolomide.

Temodal 100 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 100 mg di temozolomide.

Temodal 140 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 140 mg di temozolomide.

Temodal 180 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 180 mg di temozolomide.

Temodal 250 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 250 mg di temozolomide.

Gli altri componenti sono:

contenuto della capsula:

lattosio anidro, silice colloidale anidra, sodio amido glicolato tipo A, acido tartarico, acido stearico (vedere paragrafo 2 "Temodal contiene lattosio").

involucro della capsula:

Temodal 5 mg capsule rigide: gelatina, biossido di titanio (E 171), sodio lauril solfato, ossido di ferro giallo (E 172), indaco carminio (E 132),

Temodal 20 mg capsule rigide: gelatina, biossido di titanio (E 171), sodio lauril solfato, ossido di ferro giallo (E 172),

Temodal 100 mg capsule rigide: gelatina, biossido di titanio (E 171), sodio lauril solfato, ossido di ferro rosso (E 172),

Temodal 140 mg capsule rigide: gelatina, biossido di titanio (E 171), sodio lauril solfato, indaco carminio (E 132),

Temodal 180 mg capsule rigide: gelatina, biossido di titanio (E 171), sodio lauril solfato, ossido di ferro giallo (E 172) e ossido di ferro rosso (E 172),

Temodal 250 mg capsule rigide: gelatina, biossido di titanio (E 171), sodio lauril solfato.

inchiostro di stampa:

gommalacca, glicole propilenico, acqua purificata, ammonio idrossido, potassio idrossido e ossido di ferro nero (E 172).

Descrizione dell'aspetto di Temodal e contenuto della confezione

Le capsule rigide di Temodal 5 mg hanno un corpo bianco opaco, un involucro verde opaco e sono stampate con inchiostro nero.

Le capsule rigide di Temodal 20 mg hanno un corpo bianco opaco, un involucro giallo opaco e sono stampate con inchiostro nero.

Le capsule rigide di Temodal 100 mg hanno un corpo bianco opaco, un involucro rosa opaco e sono stampate con inchiostro nero.

Le capsule rigide di Temodal 140 mg hanno un corpo bianco opaco, un involucro blu e sono stampate con inchiostro nero.

Le capsule rigide di Temodal 180 mg hanno un corpo bianco opaco, un involucro arancione opaco e sono stampate con inchiostro nero.

Le capsule rigide di Temodal 250 mg hanno un corpo e un involucro bianco opaco e sono stampate con inchiostro nero.

Presentazione in flacone

Le capsule rigide per uso orale sono disponibili in flaconi di vetro ambrato contenenti 5 o 20 capsule.

La scatola contiene un flacone.

Presentazione in bustina

Le capsule rigide per uso orale sono disponibili in scatole contenenti 5 o 20 capsule rigide, che sono individualmente sigillate in bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Paesi Bassi

Produttore: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/ Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoс_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoс_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoс_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 4482 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ

Tel.: +372 6144 200

msdeesti@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS

Tlf: +47 32 20 73 00

msdnorge@msd.no

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agencia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione temozolomide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Temodal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Temodal
3. Come usare Temodal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Temodal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Temodal e a cosa serve

Temodal contiene un medicinale chiamato temozolomide. Questo medicinale è un agente antitumorale.

Temodal è usato per il trattamento di forme specifiche di tumore al cervello:

- negli adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi. Temodal è inizialmente usato in associazione alla radioterapia (fase di trattamento concomitante) e successivamente da solo (fase di trattamento in monoterapia).
- nei bambini di età uguale e superiore a 3 anni e nei pazienti adulti con glioma maligno, come glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico. Temodal è usato in questi tumori che manifestino ricaduta o progressione dopo la terapia standard.

2. Cosa deve sapere prima di usare Temodal

Non usi Temodal

- se è allergico alla temozolomide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto una precedente reazione allergica alla dacarbazina (un medicinale antitumorale chiamato a volte DTIC). Segni di reazione allergica includono sensazione di prurito, mancanza di fiato o sibilo, gonfiore della faccia, delle labbra, della lingua o della gola.
- se il numero di alcuni tipi di cellule del sangue è gravemente ridotto (mielosoppressione), come il numero dei globuli bianchi e delle piastrine. Queste cellule del sangue sono importanti per combattere le infezioni e per una coagulazione del sangue corretta. Il medico le farà fare gli esami del sangue per essere sicuro che il numero di queste cellule sia sufficiente per iniziare il trattamento.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di usare Temodal,

- poiché deve essere attentamente tenuto sotto osservazione per lo sviluppo di una grave forma di infezione del torace detta polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP).
Se è un paziente di prima diagnosi (glioblastoma multiforme) può esserle somministrato Temodal per 42 giorni in associazione a radioterapia. In questo caso, il medico le prescriverà anche medicinali per aiutarla a prevenire questo tipo di polmonite (PCP).

- se ha mai avuto o potrebbe avere attualmente in corso un'infezione da epatite B. Questo perché Temodal potrebbe causare una riattivazione dell'epatite B, che in alcuni casi può essere fatale. Prima di iniziare il trattamento i pazienti saranno attentamente controllati dal medico per verificare se ci sono segni di questa infezione.
- se ha un basso numero di globuli rossi (anemia), di globuli bianchi e piastrine, o problemi di coagulazione del sangue prima dell'inizio del trattamento, o se li sviluppa durante il trattamento. Il medico potrà decidere di ridurre la dose, interrompere, sospendere o cambiare il trattamento. Può anche aver bisogno di altri trattamenti. In alcuni casi, può essere necessario sospendere la somministrazione di Temodal. Campioni del suo sangue verranno analizzati frequentemente durante il trattamento per controllare gli effetti indesiderati di Temodal sulle cellule del suo sangue.
- poiché può avere un basso rischio di sviluppare altre alterazioni delle cellule del sangue, compresa leucemia.
- se ha nausea (sensazione di malessere allo stomaco) e/o vomito che sono effetti indesiderati molto comuni di Temodal (vedere paragrafo 4), il medico può prescrivere un medicinale (un anti-emetico) per aiutarla a prevenire il vomito.
- se lei dovesse avere febbre o sintomi di un'infezione contatti immediatamente il medico.
- se ha più di 70 anni, potrebbe avere una maggiore predisposizione alle infezioni, lividi o sanguinamento.
- se ha problemi al fegato o ai reni, la sua dose di Temodal potrebbe dover essere aggiustata.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 3 anni perché non è stato studiato. Ci sono informazioni limitate in pazienti di età superiore a 3 anni che hanno preso Temodal.

Altri medicinali e Temodal

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Questo perché non deve essere trattata con Temodal in gravidanza a meno che non sia chiaramente indicato dal medico.

Precauzioni contraccettive efficaci devono essere adottate **sia da pazienti maschi che femmine** che stanno assumendo Temodal (vedere anche "Fertilità maschile" sotto).

Deve interrompere l'allattamento se è in trattamento con Temodal.

Fertilità maschile

Temodal può causare infertilità permanente. I pazienti maschi devono usare un metodo contraccettivo efficace e non cercare di avere un figlio per 6 mesi dopo l'interruzione del trattamento. È raccomandato informarsi sulla conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Temodal può causarle stanchezza o sonnolenza. In tal caso non guidi o non utilizzi strumenti o macchinari o bicicletta finché non vedi gli effetti che questo medicinale ha su di lei (vedere paragrafo 4).

Temodal contiene sodio

Questo medicinale contiene 2,4 mmol di sodio per flaconcino. Da tenere in considerazione nei pazienti in regime alimentare con controllo dell'apporto di sodio.

3. Come usare Temodal

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Il medico determinerà la sua dose di Temodal. Essa dipende dalla sua taglia (altezza e peso) e, se ha un tumore ricorrente, dall'eventuale precedente trattamento chemioterapico. Possono essere prescritti altri medicinali (anti-emetici) da assumere prima e/o dopo aver assunto Temodal per prevenire o controllare la nausea e il vomito.

Pazienti con glioblastoma multiforme diagnosticato per la prima volta:

Se è un paziente a cui è stato diagnosticato il tumore per la prima volta, il trattamento avverrà in due fasi:

- inizialmente Temodal è associato a radioterapia (fase concomitante)
- in seguito Temodal è somministrato da solo (fase in monoterapia).

Durante la fase concomitante, il medico inizierà Temodal a una dose di 75 mg/m^2 (dose usuale). Lei assumerà questa dose ogni giorno per 42 giorni (fino ad un massimo di 49 giorni) in associazione con radioterapia. L'assunzione della dose di Temodal può essere ritardata o interrotta sulla base del numero delle cellule del suo sangue e di come lei sopporta il medicinale durante la fase concomitante. Una volta che la radioterapia è completata, lei interromperà il trattamento per 4 settimane. Questo darà al suo organismo la possibilità di recupero. Poi, lei inizierà la monoterapia.

Durante la fase in monoterapia, la dose e il modo di assumere Temodal saranno differenti. Il medico stabilirà la sua dose corretta. Ci potranno essere fino a 6 periodi di trattamento (cicli). Ciascuno dura 28 giorni. Lei assumerà la sua nuova dose di Temodal da solo una volta al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo. La prima dose sarà di 150 mg/m^2 . Poi seguiranno 23 giorni senza Temodal. Così si raggiungono i 28 giorni del ciclo di trattamento. Dopo il Giorno 28, inizierà il ciclo successivo. Lei assumerà ancora Temodal una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza Temodal. La dose di Temodal può essere aggiustata, ritardata o interrotta sulla base della sua conta ematica e di come lei sopporta il medicinale durante ogni ciclo di trattamento.

Pazienti con tumori che si sono ripresentati o che sono peggiorati (gliomi maligni, quali glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico) trattati con solo Temodal:

Un ciclo di trattamento con Temodal dura 28 giorni.

Lei prenderà Temodal da solo una volta al giorno per i primi 5 giorni. Questa dose giornaliera dipende da eventuali trattamenti chemioterapici precedenti.

Se non è stato precedentemente trattato con chemioterapia, la sua prima dose di Temodal sarà di 200 mg/m^2 una volta al giorno per i primi cinque giorni. Se lei è stato trattato in precedenza con chemioterapia, la sua prima dose di Temodal sarà di 150 mg/m^2 una volta al giorno per i primi cinque giorni.

Per i successivi 23 giorni lei non riceverà più Temodal. Si completerà così il ciclo di 28 giorni.

Dopo il Giorno 28, comincerà il ciclo successivo. Lei prenderà ancora Temodal una volta al giorno per cinque giorni, seguiti da 23 giorni senza Temodal.

Prima di ogni nuovo ciclo, le verranno fatti degli esami del sangue per verificare se la dose di Temodal deve essere modificata. Sulla base dei risultati dei suoi esami del sangue il medico potrà modificare la sua dose per il ciclo successivo.

Come viene somministrato Temodal

Temodal le sarà somministrato dal suo medico in vena goccia a goccia (infusione endovenosa) in circa 90 minuti. Non può essere utilizzato nessun altro sito di infusione se non una vena.

Se usa più Temodal di quanto deve

Questa medicina le verrà somministrata da un professionista sanitario. Sarà pertanto difficile che le venga somministrato più Temodal di quanto prescritto. Nel caso dovesse succedere, il medico o infermiere interverranno di conseguenza.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico nel caso si manifesti:

- una reazione allergica (ipersensibilità) grave (orticaria, respiro affannoso o altra difficoltà respiratoria),
- emorragia incontrollata,
- crisi convulsive (convulsioni),
- febbre,
- brividi,
- grave mal di testa che non passa.

Il trattamento con Temodal può causare una riduzione di certi tipi di cellule nel sangue. Ciò può indurre un aumento di lividi o sanguinamenti, anemia (numero ridotto di globuli rossi), febbre e una ridotta resistenza alle infezioni. La riduzione del numero di cellule nel sangue è normalmente di breve durata. In alcuni casi, può essere prolungata e può portare ad una forma molto grave di anemia (anemia aplastica). Il medico terrà regolarmente sotto controllo il suo sangue e deciderà se sia necessaria una terapia specifica. In alcuni casi la dose di Temodal sarà ridotta od il trattamento terminato.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati, sono elencati di seguito:

Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):

- perdita di appetito, difficoltà a parlare, mal di testa
- vomito, nausea, diarrea, stitichezza
- eruzione cutanea, perdita di capelli
- stanchezza

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- infezioni, infezioni della bocca, infezioni di ferita
- riduzione del numero di cellule del sangue (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia)
- reazione allergica
- aumento di zuccheri nel sangue
- perdita di memoria, depressione, ansia, confusione, incapacità di addormentarsi o restare addormentato
- disturbi di coordinazione e problemi di equilibrio
- difficoltà di concentrazione, alterazione dello stato mentale o dell'attenzione, perdita di memoria
- capogiro, disturbo dei sensi, sensazione di formicolio, tremore, alterazione del gusto
- perdita parziale della vista, visione anormale, visione doppia, secchezza o dolore agli occhi

- sordità, ronzii nelle orecchie, mal d'orecchio
- coaguli di sangue nel polmone o nelle gambe, pressione sanguigna elevata
- polmonite, respiro corto, bronchite, tosse, infiammazione delle cavità nasali
- dolori di stomaco o addominali, disturbi di stomaco/bruciori di stomaco, difficoltà a deglutire
- pelle secca, prurito
- danno muscolare, debolezza muscolare, dolori e fitte muscolari
- dolore alle giunture, mal di schiena
- urinare frequentemente, difficoltà a trattenere le urine
- febbre, sintomi influenzali, dolore, senso di malessere, raffreddore o influenza
- ritenzione di liquidi, gambe gonfie
- aumento degli enzimi del fegato
- perdita di peso, aumento di peso
- lesione da radiazioni

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- infezioni cerebrali (meningoencefalite erpetica) inclusi casi che hanno provocato la morte
- infezioni nuove o riattivate da citomegalovirus
- infezioni causate dal virus dell'epatite B riattivato
- tumori secondari inclusa leucemia
- riduzione del numero di cellule del sangue (pancitopenia, anemia, leucopenia)
- macchie rosse sottocutanee
- diabete insipido (i sintomi comprendono aumento dell'escrezione di urina e sensazione di sete), basso livello di potassio nel sangue
- alterazioni dell'umore, allucinazione
- paralisi parziale, cambiamento nella percezione degli odori
- disturbi dell'udito, infezione dell'orecchio medio
- palpitazioni (quando puoi sentire il tuo battito cardiaco), vampate di calore
- gonfiore di stomaco, difficoltà a controllare i movimenti intestinali, emorroidi, bocca secca
- epatite e danno al fegato (inclusa insufficienza del fegato che provoca la morte), colestasi, aumento della bilirubina
- vescicole sul corpo o in bocca, esfoliazione della cute, eruzione cutanea, arrossamento doloroso della pelle, grave eruzione cutanea con gonfiore della pelle (compresi palmo delle mani e pianta dei piedi)
- aumentata sensibilità della pelle alla luce solare, orticaria (ponfi), aumento della sudorazione, cambiamento nella colorazione della pelle
- difficoltà a urinare
- sanguinamento vaginale, irritazione vaginale, cicli mestruali assenti o abbondanti, dolore al seno, impotenza sessuale
- brividi, gonfiore del viso, scolorimento della lingua, sete, disturbi dentali

Temodal polvere per soluzione per infusione

In aggiunta agli effetti indesiderati sotto elencati, anche i seguenti effetti indesiderati possono verificarsi con l'uso di Temodal polvere per soluzione per infusione: dolore, irritazione, prurito, calore, gonfiore o arrossamento al sito di iniezione e anche lividi (ematoma).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Temodal

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Una volta che il medicinale è preparato per l'infusione (ricostituito), la soluzione può essere conservata a temperatura ambiente (25°C) fino 14 ore, incluso il tempo di infusione. La soluzione ricostituita non deve essere utilizzata se si osserva scolorimento o particelle estranee.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Temodal

Il principio attivo è temozolomide. Ogni flaconcino contiene 100 mg di temozolomide. Dopo ricostituzione, ogni ml di soluzione per infusione contiene 2,5 mg di temozolomide.

Gli altri componenti sono mannitolo (E 421), treonina, polisorbato 80, sodio citrato (per aggiustamento del pH) e acido cloridrico concentrato (per aggiustamento del pH) (vedere paragrafo 2).

Descrizione dell'aspetto di Temodal e contenuto della confezione

La polvere per soluzione per infusione è una polvere bianca. Temodal è disponibile in un flaconcino di vetro, con un tappo di gomma butilica e un sigillo di alluminio con cappuccio flip-off. Ogni confezione contiene 1 flaconcino di temozolomide 100 mg.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Produttore: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgio

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/ Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoс_belux@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoс_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinsinfo@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai medici o agli operatori sanitari:

Occorre osservare cautela nel maneggiare Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione. È necessario indossare i guanti e utilizzare una tecnica in asepsi. Se Temodal 2,5 mg/ml entra in contatto con la cute o la mucosa, lavare immediatamente a fondo con acqua e sapone.

Ciascun flaconcino deve essere ricostituito con 41 ml di acqua sterilizzata per iniezioni. La soluzione risultante contiene 2,5 mg/ml di TMZ. I flaconcini devono essere girati delicatamente e non agitati. La soluzione deve essere ispezionata e ogni flaconcino contenente materiale particolato visibile non deve essere utilizzato. Il prodotto ricostituito deve essere usato entro 14 ore incluso il tempo di infusione.

Prelevare fino a 40 ml di soluzione ricostituita, in accordo alla dose totale prescritta, e trasferirli in una sacca per infusione vuota da 250 ml (PVC o poliolefina). Il deflussore della pompa deve essere attaccato alla sacca, dopo essere stato lavato e chiuso. Temodal 2,5 mg/ml deve essere somministrato **esclusivamente** per infusione endovenosa per un tempo di 90 minuti.

Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione può essere somministrato nella stessa linea e.v. con sodio cloruro 0,9% iniettabile. È incompatibile con soluzioni di destrosio.

In assenza di dati aggiuntivi questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o infuso contemporaneamente attraverso la stessa linea di somministrazione endovenosa.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.