ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temodal 5 mg cápsulas duras
Temodal 20 mg cápsulas duras
Temodal 100 mg cápsulas duras
Temodal 140 mg cápsulas duras
Temodal 180 mg cápsulas duras
Temodal 250 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

5 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 5 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene 132,8 mg de lactosa anhidra.

20 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 20 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene 182,2 mg de lactosa anhidra.

100 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 100 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene 175,7 mg de lactosa anhidra.

140 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 140 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene 246 mg de lactosa anhidra.

180 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 180 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene 316,3 mg de lactosa anhidra.

250 mg cápsulas duras
Cada cápsula dura contiene 250 mg de temozolomida (temozolomide).

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula dura contiene 154,3 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura de 5 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa verde opaca, y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “5 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

Cápsula dura de 20 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa amarilla opaca, y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “20 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

Cápsula dura de 100 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa rosa opaca, y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “100 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

Cápsula dura de 140 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa azul, y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “140 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

Cápsula dura de 180 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa naranja opaca, y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “180 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

Cápsula dura de 250 mg (cápsula).

Las cápsulas duras tienen un cuerpo y una tapa blancos opacos y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “250 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Temodal está indicado en el tratamiento de:
- pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

4.2 Posología y forma de administración

Temodal sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética (ver sección 4.4).

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temodal se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TMZ) (fase de monoterapia).

Fase concomitante

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m^2 al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de TMZ se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9$/l
- recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9$/l
- toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC) ≤ Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

Tabla 1. Interrupción o suspensión de la dosificación con TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ

Toxicidad	Interrupción de TMZ[a]	Suspensión de TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9$/l	$< 0,5 \times 10^9$/l
Recuento de Trombocitos	≥ 10 y $< 100 \times 10^9$/l	$< 10 \times 10^9$/l
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9$/l, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9$/l, toxicidad no hematológica según CTC ≤ Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m^2 una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m^2 si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\geq 1,5 \times 10^9$/l y el recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9$/l. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m^2 al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las Tablas 2 y 3.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de TMZ). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ para el tratamiento en monoterapia

Nivel de dosis	Dosis de TMZ (mg/m^2/día)	Observaciones
–1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia		
Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis[a]	Suspender TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10^9/l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	< 50 x 10^9/l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4[b] según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.
b: Se suspende TMZ si:
- El nivel de dosis -1 (100 mg/m^2) todavía provoca toxicidad inaceptable
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma maligno recurrente o progresivo:

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m^2 una vez al día durante los primeros 5 días seguido de una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m^2 una vez al día, que debe incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m^2 una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada (ver secciones 4.4 y 5.1). No se ha establecido la seguridad y eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de la TMZ fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática grave o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Temodal cápsulas duras debe administrarse en estado de ayuno.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse.

Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

Durante el tratamiento con TMZ, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV) (ver sección 4.8).

Meningoencefalitis herpética

En casos poscomercialización, se ha observado meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

Neumonía por Pneumocystis jirovecii

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1.

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria mortal en pacientes en tratamiento con TMZ, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

VHB

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad

Se han notificado lesiones hepáticas incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con TMZ (ver sección 4.8). Se deben determinar los valores basales de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Si fueran anómalos, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolamida, incluyendo el riesgo potencial de insuficiencia hepática mortal. En pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas se deben repetir en mitad del ciclo. En todos los pacientes, las pruebas de la función hepática se deben repetir después de cada ciclo de tratamiento. El médico debe evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento en pacientes con anomalías significativas de la función hepática. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (ver sección 4.8).

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ.
Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1{,}5 \times 10^9$/l y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/l. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1{,}5 \times 10^9$/l y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9$/l. Si el RAN disminuyera a $< 1{,}0 \times 10^9$/l o el recuento de plaquetas fuera $< 50 \times 10^9$/l durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección 4.2). Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2. La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2.

Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver sección 4.2 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Pacientes varones

Se debe advertir a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En otro estudio en fase I, la administración de TMZ con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de TMZ con los alimentos resultó en una disminución del 33 % de la C_{max} y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC). Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, Temodal no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de TMZ sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que TMZ no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte a la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección 5.2).

El empleo de TMZ en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m^2 de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver sección 5.3).
Temodal no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si TMZ se excreta en la leche materna; por tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Fertilidad masculina

TMZ puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, los hombres que vayan a ser tratados con ella deben usar medidas anticonceptivas efectivas y se les debe advertir que eviten dejar embarazada a su

pareja durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento, dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TMZ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña debido a la fatiga y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Experiencia de ensayos clínicos

En pacientes tratados con TMZ en los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se notificaron frecuentemente; la frecuencia de los hallazgos de laboratorio de Grado 3-4 se presenta después de la Tabla 4.

Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas (43 %) y los vómitos (36 %) fueron generalmente de Grados 1 ó 2 (de 0 a 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitantes o fácilmente controlados con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos graves fue del 4 %.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); Muy raras (< 1/10 000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis[a], candidiasis oral
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por P carinii), sepsis[†], meningoencefalitis herpética[†], infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B[†], herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis[b]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, limfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica[†], pancitopenia, petequias
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)	
Poco frecuentes:	Anafilaxia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide[c]
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia
Poco frecuentes:	Hipocalemia, fosfatasa alcalina elevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía[d], parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes:	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anormalidad de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión[e], defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera[f], vértigo, acúfenos, dolor de oídos[g]
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes:	Palpitación
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio[†], neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal[h], dispepsia, disfagia

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)	
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática[†], daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal
Frecuencia no conocida:	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico[i]
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas[j], peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamiltransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Lesión por radiación[k]

[a] Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica
[b] Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral
[c] Incluye cushingoide, síndrome de Cushing
[d] Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica
[e] Incluye discapacidad visual, trastorno ocular
[f] Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral
[g] Incluye dolor de oído, molestias en el oído
[h] Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales
[i] Incluye edema periférico, hinchazón periférica
[j] Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas
[k] Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación
[†] Incluyen casos con resultados mortales

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TMZ. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y las reacciones adversas se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo acontecimientos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo acontecimientos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron TMZ.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 %, respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con TMZ en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el valor más bajo de parámetros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Género

En un análisis de farmacocinética basada en la población sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir de los recuentos de neutrófilos para 101 mujeres y 169 hombres, y del nadir de plaquetas para 110 mujeres y 174 hombres. En el primer ciclo de terapia hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 (RAN < 0,5 x 10^9/l), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia (< 20 x 10^9/l), 9 % frente al 3 %, en mujeres que en hombres. En una serie de datos de 400 pacientes con glioma recurrente, tras el primer ciclo de terapia, se produjo neutropenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 4 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 3 % de los hombres. En un ensayo con 288 pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de Grado 4 en el 3 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 1 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1 000 y 1 250 mg/m^2 (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10 000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y las reacciones adversas que se notificaron fueron pancitopenia,

pirexia, fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas como supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos grave y prolongada, con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes, código ATC: L01A X03.

Mecanismo de acción

La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O^6 de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N^7. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se aleatorizaron un total de 573 pacientes para recibir o TMZ + RT (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del brazo de TMZ + RT recibieron TMZ concomitante (75 mg/m^2) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (hasta un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido de TMZ en monoterapia (150 - 200 mg/m^2) en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con TMZ.

En la fase de seguimiento se administró TMZ como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57 %) del brazo de RT sola, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) del brazo de TMZ + RT.

El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de p < 0,0001 a favor del brazo de TMZ. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26 % frente a 10 %) es mayor para el brazo de RT + TMZ. La adición de TMZ concomitante a la RT, seguida de TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (Figura 1).

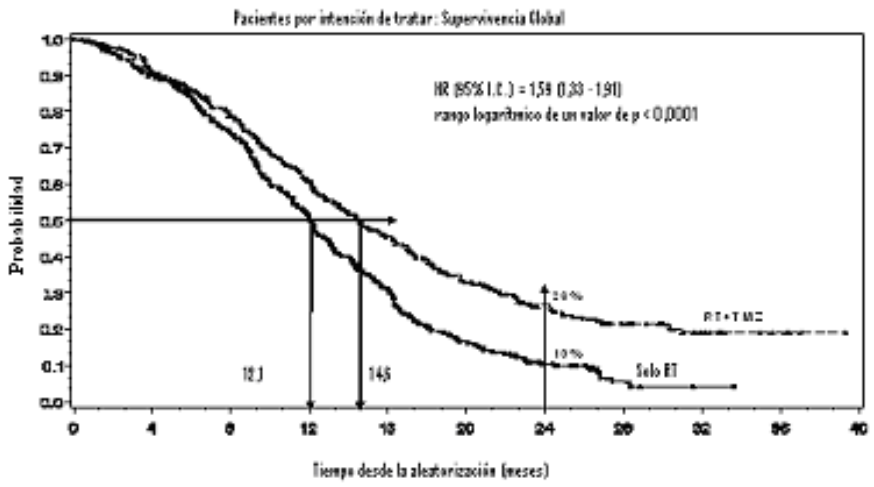

Figura 1 *Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)*

Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS =2, n=70), en el que la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos brazos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de estado funcional de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progresivo o recurrente, después de cirugía y RT se basaron en dos ensayos clínicos con TMZ oral. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo aleatorizado con brazo control activo de TMZ frente a procarbazina sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por los escáneres de IRM o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19 %, la mediana de la SLP fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a las IRM fue del 8 %.

En el ensayo aleatorizado de brazo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TMZ que para la procarbazina (21 % frente al 8 %, respectivamente - prueba de chi-cuadrado p= 0,008) con una mediana de la SLP de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, p = 0,0063). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TMZ y procarbazina, respectivamente (rango logarítmico de p = 0,33). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el brazo de TMZ (60 %) en comparación con el brazo de procarbazina (44 %) (prueba de chi-cuadrado p = 0,019). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80.

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a TMZ sobre la procarbazina, al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (decrece hasta KPS de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para TMZ que para la procarbazina (Test de rango logarítmico, p = < 0,01 a 0,03).

Astrocitoma anaplásico recurrente

En un ensayo de fase II, multicéntrico y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la TMZ oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la SLP a los 6 meses fue del 46 %. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) n=162. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44 %, con una mediana de la supervivencia libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a TMZ es similar a la de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TMZ se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O^6 y N^7 de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. *In vivo*, el $t_{1/2}$ de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se absorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de TMZ marcada con ^{14}C, la excreción fecal promedio de ^{14}C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TMZ demuestra baja unión a proteínas (10 % a 20 %), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación

La vida media en el plasma ($t_{1/2}$) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ^{14}C es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos; no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1 000 mg/m^2 por ciclo en niños y en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Las dianas principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para del 60 % al 100 % de las ratas y perros tratados, se produjo la degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal y no se

ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ es más tóxica en la rata y el perro que en los seres humanos, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas parecen ser unos indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de TMZ, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de los test de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

5 mg cápsulas duras
Contenido de la cápsula:
lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:
gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio,
óxido amarillo de hierro (E 172),
carmín de índigo (E 132).

Impresión:
goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,
hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

20 mg cápsulas duras
Contenido de la cápsula:
lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:
gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio,

óxido amarillo de hierro (E 172).

Impresión:
goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,
hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

100 mg cápsulas duras
Contenido de la cápsula:
lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:
gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio,
óxido rojo de hierro (E 172).

Impresión:
goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,
hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

140 mg cápsulas duras
Contenido de la cápsula:
lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:
gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio,
carmín de índigo (E 132).

Impresión:
goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,
hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

180 mg cápsulas duras
Contenido de la cápsula:
lactosa anhidra,

sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:
gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio,
óxido amarillo de hierro (E 172),
óxido rojo de hierro (E 172).

Impresión:
goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,
hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

250 mg cápsulas duras
Contenido de la cápsula:
lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula:
gelatina,
dióxido de titanio (E 171),
laurilsulfato de sodio.

Impresión:
goma laca,
propilenglicol (E 1520),
agua purificada,
hidróxido amónico,
hidróxido de potasio,
óxido negro de hierro (E 172).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30 ºC.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Los sobres están compuestos por polietileno de baja densidad lineal (capa más interna), aluminio y tereftalato de polietileno.

Cada sobre contiene 1 cápsula dura y se dispensa en envase de cartón.
El envase de cartón contiene 5 ó 20 cápsulas duras, selladas en sobres individualmente.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si Temodal entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse inmediata y concienzudamente con jabón y agua.

Se debe informar a los pacientes para que mantengan las cápsulas fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

5 mg cápsulas duras
EU/1/98/096/024
EU/1/98/096/025

20 mg cápsulas duras
EU/1/98/096/013
EU/1/98/096/014

100 mg cápsulas duras
EU/1/98/096/015
EU/1/98/096/016

140 mg cápsulas duras
EU/1/98/096/017
EU/1/98/096/018

180 mg cápsulas duras
EU/1/98/096/019
EU/1/98/096/020

250 mg cápsulas duras
EU/1/98/096/021
EU/1/98/096/022

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/enero/1999
Fecha de la última renovación: 17/diciembre/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 100 mg de temozolomida.
Tras la reconstitución, 1 ml de solución para perfusión contiene 2,5 mg de temozolomida.

Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene 55,2 mg de sodio y 120 mg de polisorbato 80.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución para perfusión.

Polvo blanco.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Temodal está indicado para el tratamiento de:
- pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento de monoterapia
- niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

4.2 Posología y forma de administración

Temodal sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética (ver sección 4.4).

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temodal se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TMZ) (fase de monoterapia).

Fase concomitante

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m^2 al día durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica.
La administración de TMZ se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1,5 x 10^9/l
- recuento de trombocitos ≥ 100 x 10^9/l
- toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC) ≤ Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

Tabla 1. Interrupción o suspensión de la dosificación con TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ

Toxicidad	Interrupción de TMZ[a]	Suspensión de TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	≥ 0,5 y < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Recuento de Trombocitos	≥ 10 y < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos ≥ 1,5 x 10^9/l; recuento de trombocitos ≥ 100 x 10^9/l; toxicidad no hematológica según CTC ≤ Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m^2 una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m^2 si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es ≥ 1,5 x 10^9/l y el recuento de trombocitos ≥ 100 x 10^9/l. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m^2 al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las Tablas 2 y 3.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de TMZ). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ para el tratamiento en monoterapia

Nivel de dosis	Dosis de TMZ (mg/m^2/día)	Observaciones
–1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis[a]	Suspender TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10^9/l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	< 50 x 10^9/l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4[b] según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.

b: Se suspende TMZ si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m^2) todavía provoca toxicidad inaceptable
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma maligno recurrente o progresivo:

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra a la dosis de 200 mg/m^2 una vez al día durante los primeros 5 días seguido de una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m^2 una vez al día, que debe incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m^2 una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada (ver secciones 4.4 y 5.1). No se ha establecido la seguridad y eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de la TMZ fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática grave o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión debe administrarse **sólo mediante perfusión intravenosa. No debe** proporcionarse mediante otras vías de administración, tales como por vía intratecal, intramuscular, o subcutánea. Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión puede administrarse a través de la misma vía intravenosa con cloruro de sodio 0,9 %. Es incompatible con soluciones de dextrosa.

La dosis apropiada de TMZ debe infundirse por vía intravenosa usando una bomba durante un período de 90 minutos.

Así como con otros agentes antineoplásicos similares, se recomienda precaución para evitar la extravasación. Se informó de reacciones adversas en el lugar de la inyección, la mayor parte fueron leves y de corta duración en pacientes que recibieron Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión. Los estudios preclínicos no mostraron daño tisular permanente (ver secciones 4.8 y 5.3).

Temodal está también disponible como formulación en cápsula dura (uso oral). Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión, administrado como perfusión intravenosa durante 90 minutos, es bioequivalente a la formulación en cápsula dura (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

Durante el tratamiento con TMZ, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV) (ver sección 4.8).

Meningoencefalitis herpética

En casos poscomercialización, se ha observado meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

Neumonía por Pneumocystis jirovecii

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo de desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1.
Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria mortal en pacientes en tratamiento con TMZ, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

VHB

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad

Se han notificado lesiones hepáticas incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con TMZ (ver sección 4.8). Se deben determinar los valores basales de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Si fueran anómalos, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolamida, incluyendo el riesgo potencial de insuficiencia hepática mortal. En pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas se deben repetir en mitad del ciclo. En todos los pacientes, las pruebas de la función hepática se deben repetir después de cada ciclo de tratamiento. El médico debe evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento en pacientes con anomalías significativas de la función hepática. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (ver sección 4.8).

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ.
Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9$/l y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/l. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1,5 \times 10^9$/l y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9$/l. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9$/l o el recuento de plaquetas fuera $< 50 \times 10^9$/l durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección 4.2). Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2. La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2.

Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver secciones 4.2 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Pacientes varones

Se debe advertir a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Excipientes con efecto conocido

Sodio

Este medicamento contiene 55,2 mg de sodio por vial equivalente a 2,8 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto. Esto debe tenerse en cuenta por los pacientes en dieta baja en sodio.

Polisorbato 80

Este medicamento contiene 3 mg de polisorbato 80 en cada ml de solución reconstituida. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Los polisorbatos pueden tener efecto cardiovascular (hipotensión/depresión cardíaca). Se debe considerar reducir la velocidad de perfusión para minimizar el riesgo de efectos cardiovasculares. Se debe considerar el potencial del polisorbato para la prolongación del QT y las torsades de pointes cuando se utiliza concomitantemente con medicamentos que prolongan el intervalo QT/QTc o para pacientes con síndrome congénito.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En otro estudio en fase I, la administración de TMZ con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 o fenobarbital no modificó la eliminación de TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de TMZ sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que TMZ no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte a la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección 5.2).

El empleo de TMZ en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m^2 de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver sección 5.3).
Temodal no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si TMZ se excreta en la leche materna; por tanto, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Fertilidad masculina

TMZ puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, los hombres que vayan a ser tratados con ella deben usar medidas anticonceptivas efectivas y se les debe advertir que eviten dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento, dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de TMZ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña debido a la fatiga y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Experiencia de ensayos clínicos con cápsulas

En pacientes tratados con TMZ en los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se notificaron frecuentemente; la frecuencia de los hallazgos de laboratorio de Grado 3-4 se presenta después de la Tabla 4.

Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas (43 %) y los vómitos (36 %) fueron generalmente de Grados 1 ó 2 (de 0 a 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitantes o fácilmente controlados con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos graves fue del 4 %.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10); Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10); Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100); Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000); Muy raras (< 1/10 000); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis[a], candidiasis oral
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por P carinii), sepsis[†], meningoencefalitis herpética[†], infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B[†], herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis[b]
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, limfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica[†], pancitopenia, petequias
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide[c]
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia
Poco frecuentes:	Hipocalemia, fosfatasa alcalina elevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía[d], parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes:	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anormalidad de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión[e], defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera[f], vértigo, acúfenos, dolor de oídos[g]
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes:	Palpitación
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio[†], neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal[h], dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática[†], daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrolisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal
Frecuencia no conocida:	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico[i]
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas[j], peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamiltransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Lesión por radiación[k]

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)

[a] Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica
[b] Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral
[c] Incluye cushingoide, síndrome de Cushing
[d] Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica
[e] Incluye discapacidad visual, trastorno ocular
[f] Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral
[g] Incluye dolor de oído, molestias en el oído
[h] Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales
[i] Incluye edema periférico, hinchazón periférica
[j] Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas
[k] Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación
[†] Incluyen casos con resultados mortales

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TMZ. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y las reacciones adversas se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo acontecimientos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo acontecimientos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron TMZ.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 %, respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con TMZ en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el valor más bajo de parámetros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Género

En un análisis de farmacocinética basada en la población sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir de los recuentos de neutrófilos para 101 mujeres y 169 hombres, y del nadir de plaquetas para 110 mujeres y 174 hombres. En el primer ciclo de terapia hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 (RAN < 0,5 x 10^9/l), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia (< 20 x 10^9/l), 9 % frente al 3 %, en mujeres que en hombres. En una serie de datos de 400 pacientes con glioma recurrente, tras el primer ciclo de terapia, se produjo neutropenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 4 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 3 % de los hombres. En un ensayo con 288 pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de Grado 4 en el 3 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 1 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

Experiencia de ensayos clínicos con vía intravenosa

Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión proporciona una dosis equivalente de TMZ y la exposición a TMZ y su metabolito activo MTIC como las correspondientes cápsulas duras de Temodal (ver sección 5.2). Se registraron reacciones adversas durante los dos estudios con la formulación intravenosa (n=35), que no aparecían en los estudios que utilizaron cápsulas duras, fueron reacciones en el lugar de perfusión: dolor, irritación, prurito, calor, edema y eritema, así como hematoma.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1 000 y 1 250 mg/m^2 (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10 000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y las reacciones adversas que se notificaron fueron pancitopenia, pirexia, fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas como supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos grave y prolongada, con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes, código ATC: L01A X03.

Mecanismo de acción

La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O^6 de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N^7. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se aleatorizaron un total de 573 pacientes para recibir o TMZ + RT (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del brazo de TMZ + RT recibieron TMZ concomitante (75 mg/m^2) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (hasta un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido de TMZ en monoterapia (150 - 200 mg/m^2) en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con TMZ.

En la fase de seguimiento se administró TMZ como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57 %) del brazo de RT sola, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) del brazo de TMZ + RT.

El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de p < 0,0001 a favor del brazo de TMZ. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26 % frente a 10 %) es mayor para el brazo de RT + TMZ. La adición de TMZ concomitante a la RT, seguida de TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (Figura 1).

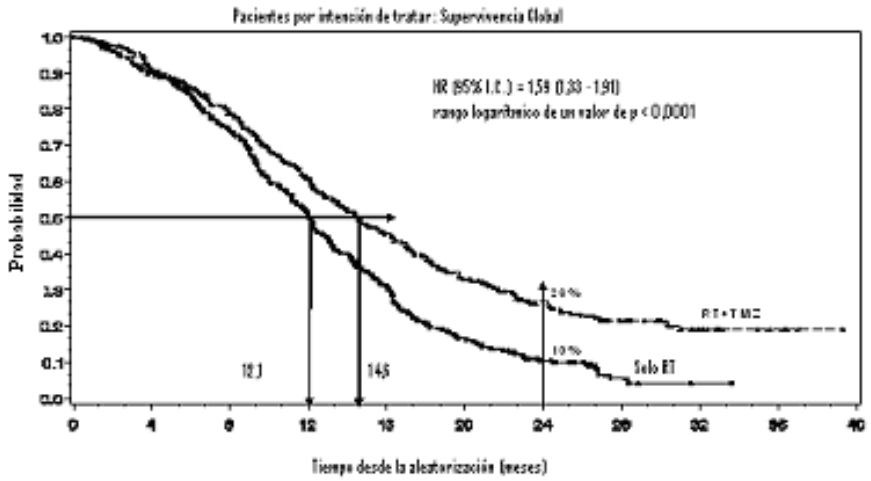

Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)

Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS=2, n=70), en el que la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos brazos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de estado funcional de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progresivo o recurrente, después de cirugía y RT se basaron en dos ensayos clínicos con TMZ oral. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo aleatorizado con brazo control activo de TMZ frente a procarbazina sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por los escáneres de IRM o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19 %, la mediana de la SLP fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a las IRM fue del 8 %.

En el ensayo aleatorizado de brazo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TMZ que para la procarbazina (21 % frente al 8 %, respectivamente - prueba de chi-cuadrado p= 0,008) con una mediana de la SLP de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, p = 0,0063). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TMZ y procarbazina, respectivamente (rango logarítmico de p = 0,33). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el brazo de TMZ (60 %) en comparación con el brazo de procarbazina (44 %) (prueba de chi-cuadrado p = 0,019). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80.

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a TMZ sobre la procarbazina, al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (decrece hasta KPS de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para TMZ que para la procarbazina (Test de rango logarítmico, p = < 0,01 a 0,03).

Astrocitoma anaplásico recurrente

En un ensayo de fase II, multicéntrico y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la TMZ oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la SLP a los 6 meses fue del 46 %. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) n=162. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44 %, con una mediana de la supervivencia libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a TMZ es similar a la de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TMZ se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-amino-imidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O^6 y N^7 de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. *In vivo*, el $t_{1/2}$ de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

En un estudio abierto de bioequivalencia con grupos cruzados de la farmacocinética de TMZ oral e intravenoso en pacientes con tumores malignos primarios en el SNC, se encontró que Temodal en 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión administrados durante 90 minutos era bioequivalente en cuanto a C_{max} y al AUC para TMZ y MTIC, en comparación con Temodal cápsulas duras, tras la administración de una dosis de 150 mg/m^2. Los valores promedio de la C_{max} para TMZ y MTIC fueron de 7,4 µg/ml y 320 ng/ml, respectivamente, tras 90 minutos de perfusión intravenosa. Los valores promedio del AUC ($0 \rightarrow \infty$) para TMZ y MTIC fueron de 25 µg•h/ml y 1 004 ng•h/ml, respectivamente.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se absorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de TMZ marcada con ^{14}C, la excreción fecal promedio de ^{14}C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TMZ demuestra baja unión a proteínas (10 % a 20 %), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación

La vida media en el plasma ($t_{1/2}$) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ^{14}C es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos; no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1 000 mg/m^2 por ciclo en niños y en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Las dianas principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para del 60 % al 100 % de las ratas y perros tratados, se produjo la degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ es más tóxica en la rata y el perro que en los seres humanos, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas parecen ser unos indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante seis ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de TMZ, con la aparición de los primeros tumores dentro de los tres meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de los test de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.

La formulación intravenosa produjo irritación local en el lugar de la inyección en conejos y ratas. La irritación fue transitoria y no se asoció con un daño tisular duradero.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E 421)
Treonina
Polisorbato 80
Citrato de sodio (para ajuste del pH)
Ácido clorhídrico concentrado (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir: 4 años

Solución reconstituida: Tras la reconstitución se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 14 horas a 25 ºC, incluyendo el tiempo de perfusión.
Desde un punto de vista microbiológico, el producto debería usarse inmediatamente, si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones antes del uso son responsabilidad del usuario y normalmente deberían no ser superiores a 24 horas a 2 a 8 ºC, a no ser que la reconstitución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (2 ºC – 8 ºC).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio transparente de tipo I sellado con tapón de caucho de bromobutilo y precinto de aluminio con cubierta de fácil apertura de color melocotón. Cada vial contiene 100 mg de TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml se suministra como un pack de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Debe tenerse cuidado en la manipulación de Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión. Se requiere el uso de guantes y técnica aséptica. Si Temodal 2,5 mg/ml entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse ésta inmediata y concienzudamente con agua y jabón.

Debe reconstituirse cada vial con 41 ml de agua esterilizada para inyecciones. La solución resultante contiene 2,5 mg/ml de TMZ. Estos viales deben rotarse suavemente y no agitarse. Debe examinarse la solución, y cualquier vial que contenga material particulado visible no debe usarse. Debe extraerse un volumen de hasta 40 ml de solución reconstituida, según la dosis total prescrita y transferirse a una bolsa de perfusión (de PVC o poliolefina) de 250 ml vacía. Debe unirse el conducto de la bomba a la bolsa, purgarse el conducto y a continuación taparse. Temodal 2,5 mg/ml debe administrarse mediante perfusión intravenosa **sólo** durante un período de 90 minutos.

Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión puede administrarse a través de la misma vía intravenosa con cloruro de sodio 0,9 %. Es incompatible con soluciones de dextrosa.
En ausencia de datos adicionales, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o infundirse simultáneamente a través de la misma vía intravenosa.

Este medicamento es sólo para uso único. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/98/096/023

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/enero/1999
Fecha de la última renovación: 17/diciembre/2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA QUE CONTIENE 5 O 20 CÁPSULAS DURAS DE TEMODAL 5 mg EN SOBRES SELLADOS INDIVIDUALMENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temodal 5 mg cápsulas duras
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 5 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras en sobres
20 cápsulas duras en sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.
La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico
No abrir, aplastar o morder las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/98/096/024 (5 cápsulas duras)
EU/1/98/096/025 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temodal 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA QUE CONTIENE 5 O 20 CÁPSULAS DURAS DE TEMODAL 20 mg EN SOBRES SELLADOS INDIVIDUALMENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temodal 20 mg cápsulas duras
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 20 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras en sobres
20 cápsulas duras en sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.
La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico
No abrir, aplastar o morder las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/98/096/013 (5 cápsulas duras)
EU/1/98/096/014 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temodal 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA QUE CONTIENE 5 O 20 CÁPSULAS DURAS DE TEMODAL 100 mg EN SOBRES SELLADOS INDIVIDUALMENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temodal 100 mg cápsulas duras
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras en sobres
20 cápsulas duras en sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.
La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico
No abrir, aplastar o morder las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/98/096/015 (5 cápsulas duras)
EU/1/98/096/016 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temodal 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA QUE CONTIENE 5 O 20 CÁPSULAS DURAS DE TEMODAL 140 mg EN SOBRES SELLADOS INDIVIDUALMENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temodal 140 mg cápsulas duras
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 140 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras en sobres
20 cápsulas duras en sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.
La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico
No abrir, aplastar o morder las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/98/096/017 (5 cápsulas duras)
EU/1/98/096/018 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temodal 140 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA QUE CONTIENE 5 O 20 CÁPSULAS DURAS DE TEMODAL 180 mg EN SOBRES SELLADOS INDIVIDUALMENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temodal 180 mg cápsulas duras
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 180 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras en sobres
20 cápsulas duras en sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.
La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico
No abrir, aplastar o morder las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/98/096/019 (5 cápsulas duras)
EU/1/98/096/020 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temodal 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA QUE CONTIENE 5 O 20 CÁPSULAS DURAS DE TEMODAL 250 mg EN SOBRES SELLADOS INDIVIDUALMENTE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temodal 250 mg cápsulas duras
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 250 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras en sobres
20 cápsulas duras en sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.
La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico
No abrir, aplastar o morder las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/98/096/021 (5 cápsulas duras)
EU/1/98/096/022 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temodal 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRE QUE CONTIENE 1 CAPSULA DURA DE TEMODAL 5 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temodal 5 mg cápsulas
temozolomide
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRE QUE CONTIENE 1 CAPSULA DURA DE TEMODAL 20 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temodal 20 mg cápsulas
temozolomide
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRE QUE CONTIENE 1 CAPSULA DURA DE TEMODAL 100 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temodal 100 mg cápsulas
temozolomide
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRE QUE CONTIENE 1 CAPSULA DURA DE TEMODAL 140 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temodal 140 mg cápsulas
temozolomide
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRE QUE CONTIENE 1 CAPSULA DURA DE TEMODAL 180 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temodal 180 mg cápsulas
temozolomide
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula

6. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRE QUE CONTIENE 1 CAPSULA DURA DE TEMODAL 250 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temodal 250 mg cápsulas
temozolomide
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de temozolomida.
Tras la reconstitución, 1 ml de solución para perfusión contiene 2,5 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: manitol (E 421), treonina, polisorbato 80, citrato de sodio y ácido clorhídrico concentrado para ajuste del pH.
Sodio y polisorbato 80: Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión
1 vial de 100 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Sólo uso intravenoso.
Sólo para uso único.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico
Evitar el contacto con la piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
Tras la reconstitución: usar la solución en 14 horas a 25 ºC, incluyendo el tiempo de perfusión.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/98/096/023

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 100 mg de temozolomida.
Tras la reconstitución, 1 ml de solución para perfusión contiene 2,5 mg

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Manitol (E421), treonina, polisorbato 80, citrato de sodio y ácido clorhídrico.
Sodio y polisorbato 80: Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para solución para perfusión
100 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Uso intravenoso, un solo uso.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico
Evitar el contacto con la piel, ojos, nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Tras la reconstitución: 14 horas a 25 ºC, incluyendo el tiempo de perfusión.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Eliminar según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/98/096/023

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Temodal 5 mg cápsulas duras
Temodal 20 mg cápsulas duras
Temodal 100 mg cápsulas duras
Temodal 140 mg cápsulas duras
Temodal 180 mg cápsulas duras
Temodal 250 mg cápsulas duras
temozolomida (temozolomide)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Temodal y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Temodal
3. Cómo tomar Temodal
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Temodal
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Temodal y para qué se utiliza

Temodal contiene un medicamento llamado temozolomida. Este medicamento es un agente antitumoral.

Temodal está indicado en el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales:
- en adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico. Temodal se usa inicialmente en combinación con radioterapia (fase concomitante del tratamiento) y posteriormente en solitario (fase de monoterapia del tratamiento).
- en niños de 3 años y mayores y adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Temodal está indicado en estos tumores si reaparecen o empeoran después de tratamiento estándar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Temodal

No tome Temodal
- si es alérgico a temozolomida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha presentado una reacción alérgica a la dacarbazina (un fármaco anticanceroso, a veces denominado DTIC). Entre los signos de reacción alérgica se incluyen picor, sensación de falta de aire o silbidos, hinchazón del rostro, labios, lengua o garganta.
- si se reducen de forma importante ciertos tipos de células sanguíneas (mielosupresión), así como el recuento de leucocitos y recuento de plaquetas. Estas células sanguíneas son importantes en la lucha contra las infecciones y para una correcta coagulación de la sangre. Su médico le pedirá análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de estas células antes de iniciar el tratamiento.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico**,** farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Temodal.
- ya que debe ser vigilado estrechamente para comprobar el posible desarrollo de una forma grave de infección respiratoria llamada neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Si usted es un paciente recientemente diagnosticado (glioblastoma multiforme) puede estar recibiendo Temodal en el régimen de 42 días, en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará un medicamento que le ayude a evitar este tipo de neumonía (PCP).
- si ha tenido alguna vez o puede que tenga ahora infección por hepatitis B, ya que Temodal podría activar otra vez la hepatitis B, que en algunos casos puede ser mortal. Antes de iniciar el tratamiento, el médico examinará minuciosamente a los pacientes en busca de signos de esta infección.
- si presenta recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes del tratamiento, o los presenta durante el tratamiento. Es posible que su médico le reduzca la dosis del medicamento o que lo interrumpa, o puede también que precise usted otro tratamiento. En algunos casos, podrá ser necesario suspender el tratamiento con Temodal. Será sometido con frecuencia a análisis de sangre para vigilar los efectos secundarios de Temodal sobre sus células sanguíneas.
- ya que puede presentar un riesgo bajo de otras alteraciones en las células sanguíneas, incluyendo leucemia.
- si tiene náuseas (ganas de vomitar) y/o vómitos, que son efectos adversos muy frecuentes con Temodal (ver sección 4), su médico puede prescribirle un medicamento para la prevención del vómito (antiemético).
  Si vomita frecuentemente antes o durante el tratamiento, pregunte a su médico sobre el mejor momento para tomar Temodal hasta que el vómito esté bajo control. Si vomita después de tomar su dosis, no tome una segunda dosis en el mismo día.
- si presenta fiebre o síntomas de una infección, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- si es mayor de 70 años de edad, puede aumentar la susceptibilidad a la infección y ser más propenso a las infecciones, moratones y sangrado.
- si tiene problemas de hígado o riñón, se ajustará su dosis de Temodal.

Niños y adolescentes
No de este medicamento a niños menores de 3 años, ya que su efecto en esta edad no ha sido estudiado. Se dispone de información limitada en pacientes mayores de 3 años que han tomado Temodal.

Otros medicamentos y Temodal
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento, ya que no debe ser tratada con Temodal durante el embarazo a menos que sea claramente indicado por su médico.

Se recomiendan métodos anticonceptivos efectivos en las pacientes que puedan quedarse embarazadas durante el tratamiento con Temodal y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Debe suspender la lactancia materna mientras dure el tratamiento con Temodal.

Fertilidad masculina
Temodal puede causar infertilidad permanente. Los pacientes varones deben usar un método anticonceptivo efectivo y no dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento. Se recomienda consultar acerca de la conservación del esperma antes del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas
Temodal puede hacerle sentir cansado o con sueño. En este caso, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas, ni monte en bicicleta hasta ver cómo le afecta a usted este medicamento (ver sección 4).

Temodal contiene lactosa
Este medicamento contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Temodal contiene sodio
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula; esto es, esencialmente "exento de sodio".

3. Cómo tomar Temodal

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Dosis y duración del tratamiento

Su médico determinará cuál es su dosis correcta de Temodal. Basándose en su complexión (altura y peso), si tiene un tumor recurrente y si ha sido sometido previamente a tratamiento con quimioterapia. Es posible que se le prescriba otro medicamento (antiemético) para tomar antes y/o tras tomar Temodal para prevenir o controlar las náuseas y el vómito.

Pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:
Si es un paciente de nuevo diagnóstico, el tratamiento se realizará en dos fases:
- en primer lugar, tratamiento conjunto con radioterapia (fase concomitante)
- seguida de tratamiento solamente con Temodal (fase de monoterapia).

Durante la fase concomitante, su médico comenzará con Temodal a una dosis de 75 mg/m^2 (dosis normal). Se tomará esta dosis cada día durante 42 días (hasta como máximo 49 días) en combinación con radioterapia. La dosis de Temodal puede retrasarse o interrumpirse, dependiendo de sus recuentos sanguíneos y de cómo tolere la medicación durante la fase concomitante.
Un vez que la radioterapia se complete, interrumpirá el tratamiento durante 4 semanas para darle a su organismo la oportunidad de recuperarse.
Después, empezará la fase de monoterapia.

Durante la fase de monoterapia, la dosis y la forma en que tome Temodal serán diferentes. Su médico le indicará la dosis exacta.
Pueden ser hasta 6 periodos (ciclos) de tratamiento. Cada uno dura 28 días.
Tomará su nueva dosis de Temodal solo una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo ("días de dosificación"). La primera dosis será de 150 mg/m^2. Después serán 23 días sin Temodal. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.
Después del día 28, comenzará el siguiente ciclo. Tomará de nuevo Temodal una vez al día durante 5 días seguido de 23 días sin Temodal. La dosis de Temodal se puede ajustar, retrasar o suprimir, dependiendo de su analítica sanguínea y de cómo tolere su medicamento durante cada ciclo de tratamiento.

Pacientes con tumores en recurrencia o progresión (glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico) que toman solamente Temodal:

Un ciclo de tratamiento con Temodal es de 28 días.
Tomará Temodal solo una vez al día durante los primeros 5 días. Esta dosis diaria dependerá de si usted ha sido tratado previamente con quimioterapia o no.

Si no ha sido tratado previamente con quimioterapia, su primera dosis de Temodal será de 200 mg/m^2 una vez al día durante los primeros 5 días. Si ha sido previamente tratado con quimioterapia, su primera dosis de Temodal será de 150 mg/m^2 una vez al día durante los primeros 5 días.
Después serán 23 días sin Temodal. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tras el día 28, iniciará un nuevo ciclo. Recibirá de nuevo Temodal una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin Temodal.

Cada vez que comience un nuevo ciclo de tratamiento, se analizará su sangre para verificar si se debe ajustar su dosis de Temodal. Dependiendo de los resultados, su médico puede ajustarle su medicación para el próximo ciclo.

Cómo tomar Temodal

Tome su dosis prescrita de Temodal una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día.

Tome las cápsulas con el estómago vacío; por ejemplo, al menos una hora antes de que tenga planeado desayunar. Trague la(s) cápsula(s) entera(s) con un vaso de agua. No abra, aplaste, ni mastique las cápsulas. Si la cápsula se estropea, evite el contacto del polvo con la piel, los ojos o la nariz. Si accidentalmente le entra en los ojos o en la nariz, lave la zona con agua.

Según la dosis prescrita, puede tener que tomar más de una cápsula a la vez, con diferentes concentraciones (contenido de principio activo, en mg). El color de la tapa de la cápsula es diferente para cada concentración (ver en la tabla debajo).

Dosis	Color de la tapa
Temodal **5 mg** cápsulas duras	verde
Temodal **20 mg** cápsulas duras	amarillo
Temodal **100 mg** cápsulas duras	rosa
Temodal **140 mg** cápsulas duras	azul
Temodal **180 mg** cápsulas duras	naranja
Temodal **250 mg** cápsulas duras	blanco

Debe estar seguro de que comprende muy bien y recuerda lo siguiente:
- cuántas cápsulas necesita tomar cada día de dosificación. Diga a su médico o farmacéutico que se lo anote (incluyendo el color).
- Cuáles son sus días de dosificación.

Repase la dosis con su médico cada vez que comience un nuevo ciclo, ya que puede ser diferente del pasado ciclo.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Temodal indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Los errores del modo de tomar este medicamento pueden tener graves consecuencias para la salud.

Si toma más Temodal del que debe
Si accidentalmente tomara más Temodal cápsulas del que le dijeron, contacte con su médico o farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Si olvidó tomar Temodal
Tome la dosis que ha olvidado lo antes posible durante el mismo día. Si ha transcurrido un día entero, consulte con su médico. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas, a menos que su médico le indique hacerlo así.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte **inmediatamente** con su médico si tiene cualquiera de lo siguiente:
- una reacción alérgica (hipersensible) grave (urticaria, respiración sibilante u otra dificultad respiratoria),
- hemorragia incontrolada,
- convulsiones,
- fiebre,
- escalofríos,
- dolor de cabeza intenso que no desaparece.

El tratamiento con Temodal puede provocar una reducción de ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede hacer que aumente la probabilidad de que presente hematomas o hemorragia, anemia (reducción del número de glóbulos rojos), fiebre y disminución de la resistencia a las infecciones. La reducción del recuento de células sanguíneas es generalmente pasajera. En algunos casos se puede prolongar y puede producir una forma muy severa de anemia (anemia aplásica). Su médico le someterá con frecuencia a exámenes de sangre para detectar los eventuales cambios producidos, y decidirá si necesita un tratamiento específico. En algunos casos, se reducirá la dosis de Temodal o se suspenderá.

A continuación se enumeran otros efectos adversos que se han notificado:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:
- pérdida de apetito, dificultad para hablar, dolor de cabeza
- vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento
- erupción cutánea, pérdida de pelo
- cansancio

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:
- infecciones, infecciones orales
- número de células sanguíneas reducido (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia)
- reacción alérgica
- aumento de azúcar en sangre
- alteraciones de la memoria, depresión, ansiedad, confusión, incapacidad para dormir o permanecer dormido
- alteración de la coordinación y del equilibrio
- dificultad para concentrarse, cambios en el estado mental o en el estado de alerta, sensación de hormigueo
- mareos, alteración de las sensaciones, hormigueo, temblores, gusto anormal
- pérdida parcial de la visión, visión anormal, visión doble, ojos dolorosos
- sordera, zumbido en los oídos, dolor de oídos
- coágulo de sangre en los pulmones o las piernas, presión arterial alta
- neumonía, falta de aliento, bronquitis, tos, inflamación de las fosas nasales
- dolor de estómago o abdominal, malestar/acidez de estómago, dificultad para tragar
- piel seca, picor
- daño muscular, debilidad muscular, dolores y molestias musculares
- dolor de las articulaciones, dolor de espalda
- micción frecuente, dificultad para retener la orina
- fiebre, síntomas parecidos a los de la gripe, dolor, malestar, resfriado o gripe
- retención de líquidos, piernas hinchadas

- elevación de las enzimas hepáticas
- pérdida de peso, aumento de peso
- lesión por radiación

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:
- infecciones cerebrales (meningoencefalitis herpética), incluidos casos mortales
- infección de heridas
- infecciones nuevas o reactivadas por citomegalovirus
- infecciones reactivadas por el virus de la hepatitis B
- cánceres secundarios, incluida la leucemia
- reducción de los recuentos de glóbulos rojos (pancitopenia, anemia, leucopenia)
- manchas rojas debajo de la piel
- diabetes insípida (los síntomas incluyen aumento de la micción y sensación de sed), bajo nivel de potasio en la sangre
- cambios de humor, alucinaciones
- parálisis parcial, cambio en el sentido del olfato
- discapacidad auditiva, infección del oído medio
- palpitaciones (cuando puede sentir los latidos de su corazón), sofocos
- estómago hinchado, dificultad para controlar las evacuaciones intestinales, hemorroides, sequedad de boca
- hepatitis y lesión en el hígado (incluyendo insuficiencia hepática mortal), colestasis, aumento de la bilirrubina
- ampollas en el cuerpo o en la boca, descamación de la piel, erupción cutánea, enrojecimiento doloroso de la piel, erupción cutánea grave con hinchazón de la piel (incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies)
- aumento de la sensibilidad a la luz solar, urticaria (ronchas), aumento de la sudoración, cambios en el color de la piel
- dificultad para orinar
- sangrado vaginal, irritación vaginal, períodos menstruales ausentes o intensos, dolor en las mamas, impotencia sexual
- escalofríos, hinchazón de la cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de los dientes
- ojos secos

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Temodal

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el sobre y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Consulte con su farmacéutico si observa algún cambio en el aspecto de las cápsulas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Temodal
El principio activo es temozolomida.
Temodal 5 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene 5 mg de temozolomida.
Temodal 20 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene 20 mg de temozolomida.
Temodal 100 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene 100 mg de temozolomida.
Temodal 140 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene 140 mg de temozolomida.
Temodal 180 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene 180 mg de temozolomida.
Temodal 250 mg cápsulas duras: Cada cápsula contiene 250 mg de temozolomida.

Los demás componentes son:
Contenido de la cápsula:
lactosa anhidra, sílice anhidra coloidal, glicolato sódico de almidón tipo A, ácido tartárico, ácido esteárico (ver sección 2 "Temodal contiene lactosa").
Cuerpo de la cápsula:
Temodal 5 mg cápsulas duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171), laurilsulfato de sodio, óxido amarillo de hierro (E 172), carmín de índigo (E 132).
Temodal 20 mg cápsulas duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171), laurilsulfato de sodio, óxido amarillo de hierro (E 172).
Temodal 100 mg cápsulas duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171), laurilsulfato de sodio, óxido rojo de hierro (E 172).
Temodal 140 mg cápsulas duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171), laurilsulfato de sodio, carmín de índigo (E 132).
Temodal 180 mg cápsulas duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171), laurilsulfato de sodio, óxido amarillo de hierro (E 172) y óxido rojo de hierro (E 172).
Temodal 250 mg cápsulas duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171), laurilsulfato de sodio.
Tinta de impresión:
goma laca, propilenglicol (E 1520), agua purificada, hidróxido amónico, hidróxido de potasio y óxido negro de hierro (E 172).

Aspecto del producto y contenido del envase

Temodal 5 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa verde opaca y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “5 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.
Temodal 20 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa amarilla opaca y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “20 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.
Temodal 100 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa rosa opaca y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “100 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.
Temodal 140 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa azul y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “140 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.
Temodal 180 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco opaco, una tapa naranja opaca y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “180 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.
Temodal 250 mg cápsulas duras tienen un cuerpo y una tapa blancos opacos y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso “TEMODAL”. El cuerpo lleva impreso “250 mg”, el logo de Schering-Plough y dos rayas.

Las cápsulas duras (cápsulas) para administración oral están selladas individualmente en sobres y se dispensan en cajas que contienen 5 o 20 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

Responsable de la fabricación
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Prospecto: información para el usuario

Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión
temozolomida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Temodal y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Temodal
3. Cómo usar Temodal
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Temodal
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Temodal y para qué se utiliza

Temodal contiene un medicamento llamado temozolomida. Este medicamento es un agente antitumoral.

Temodal está indicado en el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales:
- en adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico. Temodal se usa inicialmente en combinación con radioterapia (fase concomitante del tratamiento) y posteriormente en solitario (fase de monoterapia del tratamiento).
- en niños de 3 años y mayores y adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, Temodal está indicado en estos tumores si reaparecen o empeoran después de tratamiento estándar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Temodal

No use Temodal
- si es alérgico a temozolomida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha presentado una reacción alérgica a la dacarbazina (un fármaco anticanceroso, a veces denominado DTIC). Entre los signos de reacción alérgica se incluyen picor, sensación de falta de aire o silbidos, hinchazón del rostro, labios, lengua o garganta.
- si se reducen de forma importante ciertos tipos de células sanguíneas (mielosupresión), así como el recuento de leucocitos y recuento de plaquetas. Estas células sanguíneas son importantes en la lucha contra las infecciones y para una correcta coagulación de la sangre. Su médico le pedirá análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de estas células antes de iniciar el tratamiento.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico**,** farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Temodal.
- ya que debe ser vigilado estrechamente para comprobar el posible desarrollo de una forma grave de infección respiratoria llamada neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Si usted es un paciente recientemente diagnosticado (glioblastoma multiforme) puede estar recibiendo Temodal en el régimen de 42 días, en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará un medicamento que le ayude a evitar este tipo de neumonía (PCP).

- si ha tenido alguna vez o puede que tenga ahora infección por hepatitis B, ya que Temodal podría activar otra vez la hepatitis B, que en algunos casos puede ser mortal. Antes de iniciar el tratamiento, el médico examinará minuciosamente a los pacientes en busca de signos de esta infección.
- si presenta recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes del tratamiento, o los presenta durante el tratamiento. Es posible que su médico le reduzca la dosis del medicamento o que lo interrumpa, o puede también que precise usted otro tratamiento. En algunos casos, podrá ser necesario suspender el tratamiento con Temodal. Será sometido con frecuencia a análisis de sangre para vigilar los efectos secundarios de Temodal sobre sus células sanguíneas.
- ya que puede presentar un riesgo bajo de otras alteraciones en las células sanguíneas, incluyendo leucemia.
- si tiene náuseas (ganas de vomitar) y/o vómitos, que son efectos adversos muy frecuentes con Temodal (ver sección 4), su médico puede prescribirle un medicamento para la prevención del vómito (antiemético).
- si presenta fiebre o síntomas de una infección póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- si es mayor de 70 años de edad, puede aumentar la susceptibilidad a la infección y ser más propenso a las infecciones, moratones y sangrado.
- si tiene problemas de hígado o riñón, se ajustará su dosis de Temodal.

Niños y adolescentes
No de este medicamento a niños menores de 3 años, ya que su efecto en esta edad no ha sido estudiado. Se dispone de información limitada en pacientes mayores de 3 años que han usado Temodal.

Otros medicamentos y Temodal
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad
Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento, ya que Temodal no debe utilizarse en mujeres embarazadas salvo que esté específicamente indicado por su médico.

Se recomiendan métodos anticonceptivos efectivos en las pacientes que puedan quedarse embarazadas durante el tratamiento con Temodal y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Debe suspender la lactancia materna mientras dure el tratamiento con Temodal.

Fertilidad masculina
Temodal puede causar infertilidad permanente. Los pacientes varones deben usar un método anticonceptivo efectivo y no dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento. Se recomienda consultar acerca de la conservación del esperma antes del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas
Temodal puede hacerle sentir cansado o con sueño. En este caso, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas, ni monte en bicicleta hasta ver cómo le afecta a usted este medicamento (ver sección 4).

Temodal contiene sodio
Este medicamento contiene 55,2 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 2,8 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Temodal contiene polisorbato 80
Este medicamento contiene 3 mg de polisorbato 80 en cada ml de solución reconstituida. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia

conocida. Los polisorbatos pueden tener un efecto sobre su corazón y circulación sanguínea (por ejemplo, latidos irregulares o anormales del corazón, o presión arterial baja).

3. Cómo usar Temodal

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico determinará cuál es su dosis correcta de Temodal. Basándose en su complexión (altura y peso), si tiene un tumor recurrente y si ha sido sometido previamente a tratamiento con quimioterapia. Es posible que se le prescriba otro medicamento (antiemético) para tomar antes y/o tras Temodal para prevenir o controlar las náuseas y el vómito.

Pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico:
Si es un paciente de nuevo diagnóstico, el tratamiento se realizará en dos fases:
- en primer lugar, tratamiento conjunto con radioterapia (fase concomitante)
- seguida de tratamiento solamente con Temodal (fase de monoterapia).

Durante la fase concomitante, su médico comenzará con Temodal a una dosis de 75 mg/m^2 (dosis normal). Recibirá dosis cada día durante 42 días (hasta como máximo 49 días) en combinación con radioterapia. La dosis de Temodal puede retrasarse o interrumpirse, dependiendo de sus recuentos sanguíneos y de cómo tolere la medicación durante la fase concomitante.
Un vez que la radioterapia se complete, interrumpirá el tratamiento durante 4 semanas para darle a su organismo la oportunidad de recuperarse.
Después, empezará la fase de monoterapia.

Durante la fase de monoterapia, la dosis y la forma en que reciba Temodal diferirán en esta fase. Su médico le indicará la dosis exacta.
Pueden ser hasta 6 ciclos de tratamiento. Cada uno dura 28 días.
Inicialmente, recibirá su nueva dosis de Temodal solo una vez al día durante los primeros cinco días de cada ciclo. La primera dosis será de 150 mg/ml. Después serán 23 días sin Temodal. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.
Después del día 28, comenzará el siguiente ciclo. Recibirá de nuevo Temodal una vez al día durante cinco días seguido de 23 días sin Temodal.
La dosis de Temodal se puede ajustar, retrasar o suprimir dependiendo de su analítica sanguínea y de cómo tolere su medicamento durante cada ciclo de tratamiento.

Pacientes con tumores en recurrencia o progresión (glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico) que reciben solamente Temodal:

Un ciclo de tratamiento con Temodal es de 28 días.

Recibirá Temodal solo una vez al día durante los primeros cinco días. Esta dosis diaria dependerá de si usted ha sido tratado previamente con quimioterapia o no.
Si no ha sido tratado previamente con quimioterapia, su primera dosis de Temodal 200 mg/m^2 será de una vez al día durante los primeros cinco días. Si ha sido previamente tratado con quimioterapia, su primera dosis de Temodal 150 mg/m^2 será de una vez al día durante los primeros cinco días.

Después serán 23 días sin Temodal. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tras el día 28, iniciará un nuevo ciclo. Recibirá de nuevo Temodal una vez al día durante cinco días, seguido de 23 días sin Temodal.

Cada vez que comience un nuevo ciclo de tratamiento, se analizará su sangre para verificar si se debe ajustar su dosis de Temodal. Dependiendo de los resultados, su médico puede ajustarle su dosis para el próximo ciclo.

Cómo se administra Temodal
Su médico le administrará Temodal en un catéter insertado en una vena (perfusión intravenosa), sólo durante aproximadamente 90 minutos. No se puede administrar en un lugar de perfusión que no sea una vena.

Si recibe más Temodal del que debe
Un profesional sanitario le administrará Temodal. Es por tanto improbable que reciba más Temodal del que debiera. Sin embargo, si lo hace, el médico o enfermera le tratarán de forma adecuada.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Contacte **inmediatamente** con su médico si tiene cualquiera de lo siguiente:
- una reacción alérgica (hipersensible) grave (urticaria, respiración sibilante u otra dificultad respiratoria),
- hemorragia incontrolada,
- convulsiones,
- fiebre,
- escalofríos,
- dolor de cabeza intenso que no desaparece.

El tratamiento con Temodal puede provocar una reducción de ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede hacer que aumente la probabilidad de que presente hematomas o hemorragia, anemia (reducción del número de glóbulos rojos), fiebre y disminución de la resistencia a las infecciones. La reducción del recuento de células sanguíneas es generalmente pasajera. En algunos casos, se puede prolongar y puede producir una forma muy severa de anemia (anemia aplásica). Su médico le someterá con frecuencia a exámenes de sangre para detectar los eventuales cambios producidos, y decidirá si necesita un tratamiento específico. En algunos casos, se reducirá la dosis de Temodal o se suspenderá.

A continuación se enumeran otros efectos adversos que se han notificado:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:
- pérdida de apetito, dificultad para hablar, dolor de cabeza
- vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento
- erupción cutánea, pérdida de pelo
- cansancio

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:
- infecciones, infecciones orales
- número de células sanguíneas reducido (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia)
- reacción alérgica
- aumento de azúcar en sangre
- alteraciones de la memoria, depresión, ansiedad, confusión, incapacidad para dormir o permanecer dormido
- alteración de la coordinación y del equilibrio
- dificultad para concentrarse, cambios en el estado mental o en el estado de alerta, sensación de hormigueo
- mareos, alteración de las sensaciones, hormigueo, temblores, gusto anormal
- pérdida parcial de la visión, visión anormal, visión doble, ojos dolorosos
- sordera, zumbido en los oídos, dolor de oídos

- coágulo de sangre en los pulmones o las piernas, presión arterial alta
- neumonía, falta de aliento, bronquitis, tos, inflamación de las fosas nasales
- dolor de estómago o abdominal, malestar/acidez de estómago, dificultad para tragar
- piel seca, picor
- daño muscular, debilidad muscular, dolores y molestias musculares
- dolor de las articulaciones, dolor de espalda
- micción frecuente, dificultad para retener la orina
- fiebre, síntomas parecidos a los de la gripe, dolor, malestar, resfriado o gripe
- retención de líquidos, piernas hinchadas
- elevación de las enzimas hepáticas
- pérdida de peso, aumento de peso
- lesión por radiación

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:
- infecciones cerebrales (meningoencefalitis herpética), incluidos casos mortales
- infección de heridas
- infecciones nuevas o reactivadas por citomegalovirus
- infecciones reactivadas por el virus de la hepatitis B
- cánceres secundarios, incluida la leucemia
- reducción de los recuentos de glóbulos rojos (pancitopenia, anemia, leucopenia)
- manchas rojas debajo de la piel
- diabetes insípida (los síntomas incluyen aumento de la micción y sensación de sed), bajo nivel de potasio en la sangre
- cambios de humor, alucinaciones
- parálisis parcial, cambio en el sentido del olfato
- discapacidad auditiva, infección del oído medio
- palpitaciones (cuando puede sentir los latidos de su corazón), sofocos
- estómago hinchado, dificultad para controlar las evacuaciones intestinales, hemorroides, sequedad de boca
- hepatitis y lesión en el hígado (incluyendo insuficiencia hepática mortal), colestasis, aumento de la bilirrubina
- ampollas en el cuerpo o en la boca, descamación de la piel, erupción cutánea, enrojecimiento doloroso de la piel, erupción cutánea grave con hinchazón de la piel (incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies)
- aumento de la sensibilidad a la luz solar, urticaria (ronchas), aumento de la sudoración, cambios en el color de la piel
- dificultad para orinar
- sangrado vaginal, irritación vaginal, períodos menstruales ausentes o intensos, dolor en las mamas, impotencia sexual
- escalofríos, hinchazón de la cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de los dientes
- ojos secos

Temodal polvo para solución para perfusión
Además de los efectos adversos mencionados anteriormente, también se pueden producir los siguientes con el uso de Temodal polvo para solución para perfusión: dolor, irritación, picor, sensación de calor, hinchazón o enrojecimiento en el lugar de la inyección; también moratones (hematomas).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Temodal

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 ºC y 8 ºC).

Una vez se ha preparado su medicamento para perfusión (se ha reconstituido) la solución debe almacenarse a temperatura ambiente (25 ºC) hasta un máximo de 14 horas, incluyendo el tiempo de perfusión.
La solución reconstituida no debería usarse si se observa decoloración o presencia de partículas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Temodal
El principio activo es temozolomida. Cada vial contiene 100 mg de temozolomida. Tras la reconstitución, cada ml de solución para perfusión contiene 2,5 mg de temozolomida.

Los demás componentes son manitol (E421), treonina, polisorbato 80, citrato sódico (para ajustar el pH) y ácido clorhídrico concentrado (para ajustar el pH) (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

El polvo para solución para perfusión es un polvo blanco. Temodal está disponible en un vial de vidrio, con un tapón de caucho de butilo y una cápsula de aluminio con precinto fácil de quitar. Cada envase contiene 1 vial de 100 mg de temozolomida.

Titular de la autorización de comercialización
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

Responsable de la fabricación
Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Bélgica

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel. +370 5 2780 247
dpoc_lithuania@msd.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@msd.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 277 050 000
dpoc_czechslovak@msd.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf.: +45 4482 4000
dkmail@msd.com

Deutschland
MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel.: +49 (0) 89 20 300 4500
medinfo@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 614 4200
dpoc.estonia@msd.com

Ελλάδα
MSD Α.Φ.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc.greece@msd.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@msd.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: +385 1 6611 333
dpoc.croatia@msd.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@msd.com

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@msd.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 5300
hungary_msd@msd.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
dpoccyprus@msd.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@msd.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
medinfo.norway@msd.com

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
dpoc_austria@msd.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 51 00
msdpolska@msd.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda
Tel.: +351 21 4465700
inform_pt@msd.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: +40 21 529 29 00
msdromania@msd.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 520 4201
msd.slovenia@msd.com

Slovenská republika
Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@msd.com

Italia
MSD Italia S.r.l.
Tel: 800 23 99 89 (+39 06 361911)
dpoc.italy@msd.com

Κύπρος
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
dpoccyprus@msd.com

Latvija
SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel.: +371 67025300
dpoc.latvia@msd.com

Suomi/Finland
MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804 650
info@msd.fi

Sverige
Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 77 5700488
medicinskinfo@msd.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

Esta información está destinada únicamente para uso médico o de profesionales sanitarios:

Debe tenerse cuidado en la manipulación de Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión. Se requiere el uso de guantes y técnica aséptica. Si Temodal 2,5 mg/ml entra en contacto con la piel o mucosa, debe lavarse ésta inmediata y completamente con agua y jabón.

Debe reconstituirse cada vial con 41 ml de agua esterilizada para inyecciones. La solución resultante contiene 2,5 mg/ml de TMZ. Estos viales deben rotarse suavemente y no agitarse. Debe examinarse la solución, y cualquier vial que contenga material particulado visible no debe usarse. El producto reconstituido debe utilizarse antes de 14 horas, incluyendo el tiempo de perfusión.

Debe extraerse un volumen de hasta 40 ml de solución reconstituida, según la dosis total prescrita y transferirse a una bolsa de perfusión (de PVC o poliolefina) de 250 ml vacía. Debe unirse el conducto de la bomba a la bolsa, purgarse el conducto y a continuación taparse. Temodal 2,5 mg/ml debe administrarse mediante perfusión intravenosa **sólo** durante un período de 90 minutos.

Temodal 2,5 mg/ml polvo para solución para perfusión puede administrarse a través de la misma vía intravenosa con cloruro de sodio 0,9 %. Es incompatible con soluciones de dextrosa.
En ausencia de datos adicionales, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos o infundirse simultáneamente a través de la misma vía intravenosa.

Este medicamento es sólo para uso único. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan entrado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.