

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Medicinale non più autorizzato

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 5 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 168 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (**capsula**).

Le capsule rigide hanno un corpo bianco, un involucro verde e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ". Sul corpo è stampato "5". Ogni capsula è lunga circa 15,8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Hexal è indicato nel trattamento di:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Fase concomitante

TMZ è somministrato per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m² per 42 giorni in associazione a

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

- conta assoluta dei neutrofili (CAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ

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

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

Fase in monoterapia

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

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

Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia

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

Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia

Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose ^a	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofilii	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
Conta trombocitica	< 50 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

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

b: TMZ deve essere interrotto se:

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

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

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Pazienti con compromissione epatica o renale

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

Pazienti anziani

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

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temozolomide Hexal devono essere assunte a digiuno.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Nel corso del trattamento con TMZ sono state riscontrate infezioni opportunistiche (quali la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e la riattivazione di infezioni (quali HBV e CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

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

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

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

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

HBV

È stata riportata epatite provocata dalla riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), che in alcuni casi ha causato il decesso. È necessario consultare esperti in malattie epatiche prima dell'inizio del trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con patologia attiva). Nel corso del trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti nel modo appropriato.

Epatotossicità

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

prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con TMZ.

Neoplasie

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

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

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

Parametri di laboratorio

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

Popolazione pediatrica

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

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

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

Pazienti di sesso femminile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza durante il trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m^2 di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temozolomide Hexal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo e devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipopotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria ^f , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica [†] , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simili-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ⁱ
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^j , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamyltransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

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

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

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

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

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

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

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

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

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

Sesso

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01AX03

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

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

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

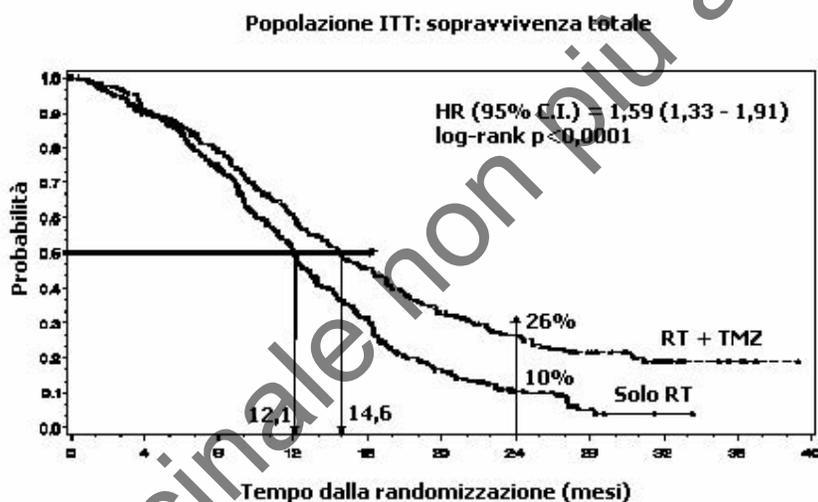


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivante dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29% dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazina su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la

PFS a 6 mesi era pari al 19%, la mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la mediana di sopravvivenza globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8%.

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

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

Astrocitoma anaplastico ricorrente

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

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

Involucro della capsula:

gelatina,
biossido di titanio (E 171),
ossido di ferro giallo (E 172),
indaco carminio (E 132),
acqua depurata

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
ossido di ferro nero (E 172),
potassio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.
Conservare nella confezione originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Bustina

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone

Flacone di vetro ambrato tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino contenente 5 o 20 capsule rigide.

I flaconi contengono un sacchetto essiccante.

La scatola contiene un flacone.

Multiconfezione (flaconi)

Multiconfezione contenente 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 capsule rigide in flacone di vetro ambrato tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino. I flaconi contengono un sacchetto essiccante.)

Bustina

Bustina di poliestere/alluminio/polietilene (PET/Al/PE).

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002
EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026
EU/1/10/616/037

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 20 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

ogni capsula rigida contiene 14,6 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (**capsula**).

Le capsule rigide hanno un corpo bianco, un involucro giallo e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ". Sul corpo è stampato "20".

Ogni capsula è lunga circa 11,4 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Hexal capsule rigide è indicato nel trattamento di:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temozolomide Hexal capsule rigide deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

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

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Fase concomitante

TMZ è somministrato per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m^2 per 42 giorni in associazione a

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

- conta assoluta dei neutrofili (CAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

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

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

Fase in monoterapia

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

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

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

Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia

Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose ^a	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofilii	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
Conta trombocitica	< 50 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

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

b: TMZ deve essere interrotto se:

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

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

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Pazienti con compromissione epatica o renale

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

Pazienti anziani

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

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temozolomide Hexal devono essere assunte a digiuno.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Nel corso del trattamento con TMZ sono state riscontrate infezioni opportunistiche (quali la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e la riattivazione di infezioni (quali HBV e CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

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

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

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

HBV

È stata riportata epatite provocata dalla riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), che in alcuni casi ha causato il decesso. È necessario consultare esperti in malattie epatiche prima dell'inizio del trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con patologia attiva). Nel corso del trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti nel modo appropriato.

Epatotossicità

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

prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con TMZ.

Neoplasie

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

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

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

Parametri di laboratorio

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

Popolazione pediatrica

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

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

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

Pazienti di sesso femminile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza durante il trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m^2 di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temozolomide Hexal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo e devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipopotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria ^f , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica [†] , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simili-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ⁱ
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^j , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamyltransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

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

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

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

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

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

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

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

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

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

Sesso

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01AX03

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

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

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

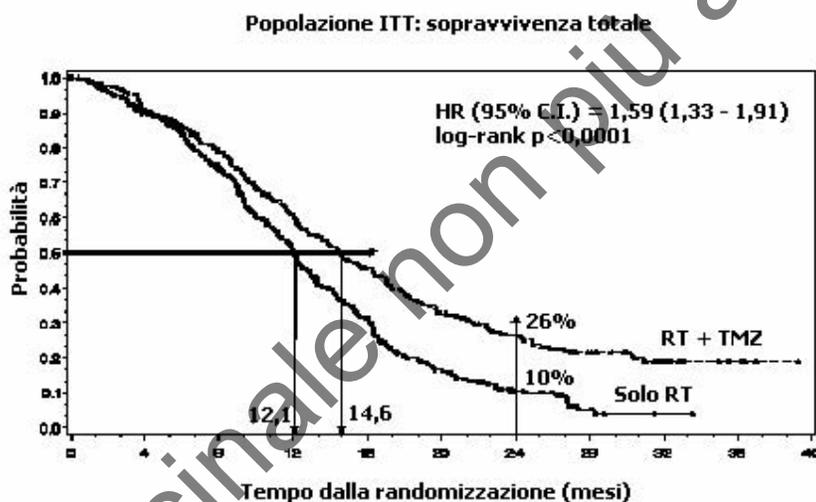


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivante dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29% dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazina su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da

progressione (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19%, la mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la mediana di sopravvivenza globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8%.

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

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

Astrocitoma anaplastico ricorrente

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

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

Involucro della capsula:

gelatina,
biossido di titanio (E 171),
ossido di ferro giallo (E 172),
acqua depurata

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
ossido di ferro nero (E 172),
potassio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.
Conservare nella confezione originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Bustina

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone

Flacone di vetro ambrato tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino contenente 5 o 20 capsule rigide.

I flaconi contengono un sacchetto essiccante.

La scatola contiene un flacone.

Multiconfezione (flaconi)

Multiconfezione contenente 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 capsule rigide in flacone di vetro ambrato tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino. I flaconi contengono un sacchetto essiccante.)

Bustina

Bustina di poliestere/alluminio/polietilene (PET/Al/PE).

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/005
EU/1/10/616/006
EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028
EU/1/10/616/038

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 100 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

ogni capsula rigida contiene 73 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (**capsula**).

Le capsule rigide hanno un corpo bianco, un involucro rosa e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ". Sul corpo è stampato "100".

Ogni capsula è lunga circa 15,8 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Hexal capsule rigide è indicato nel trattamento di:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temozolomide Hexal capsule rigide deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

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

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Fase concomitante

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

- conta assoluta dei neutrofili (CAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

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

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

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m² una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m² se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (CAN) è $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e la conta trombocitica è $\geq 100 \times 10^9/l$. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dose nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m² al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.

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

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

Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose ^a	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
Conta trombocitica	< 50 x 10 ⁹ /l	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 ^b

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

b: TMZ deve essere interrotto se:

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

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

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Pazienti con compromissione epatica o renale

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

Pazienti anziani

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

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temozolomide Hexal devono essere assunte a digiuno.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Nel corso del trattamento con TMZ sono state riscontrate infezioni opportunistiche (quali la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e la riattivazione di infezioni (quali HBV e CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

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

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

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

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

HBV

È stata riportata epatite provocata dalla riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), che in alcuni casi ha causato il decesso. È necessario consultare esperti in malattie epatiche prima dell'inizio del trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con patologia attiva). Nel corso del trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti nel modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ è stato riportato danno epatico, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica al basale. Qualora i risultati fossero anormali, prima di iniziare con TMZ i medici devono valutare il beneficio/rischio compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in un ciclo di

trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con TMZ.

Neoplasie

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

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

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

Parametri di laboratorio

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

Popolazione pediatrica

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

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

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

Pazienti di sesso femminile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza durante il trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi

preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m² di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temozolomide Hexal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo e devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipopotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria ^f , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica [†] , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simili-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ⁱ
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^j , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamyltransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

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

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

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

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

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

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

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

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

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

Sesso

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01AX03

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

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

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

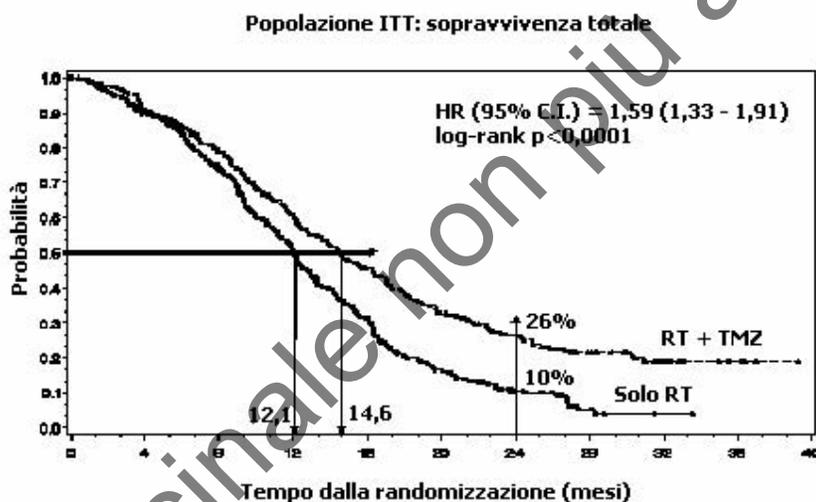


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivante dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29% dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazine su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da

progressione (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19%, la mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la mediana di sopravvivenza globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8%.

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

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

Astrocitoma anaplastico ricorrente

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

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

Involucro della capsula:

gelatina,
biossido di titanio (E 171),
ossido di ferro rosso (E 172),
acqua depurata

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
ossido di ferro nero (E 172),
potassio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.
Conservare nella confezione originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Bustina

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone

Flacone di vetro ambrato tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino contenente 5 o 20 capsule rigide.

I flaconi contengono un sacchetto essiccante.

La scatola contiene un flacone.

Multiconfezione (flaconi)

Multiconfezione contenente 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 capsule rigide in flacone di vetro ambrato tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino. I flaconi contengono un sacchetto essiccante.)

Bustina

Bustina di poliestere/alluminio/polietilene (PET/Al/PE).

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/009
EU/1/10/616/010
EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030
EU/1/10/616/039

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 140 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

ogni capsula rigida contiene 102,2 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (**capsula**).

Le capsule rigide hanno un corpo bianco, un involucro trasparente di colore blu e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ". Sul corpo è stampato "140".

Ogni capsula è lunga circa 19,3 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Hexal capsule rigide è indicato nel trattamento di:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temozolomide Hexal capsule rigide deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

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

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Fase concomitante

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

- conta assoluta dei neutrofili (CAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

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

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

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m² una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m² se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (CAN) è $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e la conta trombocitica è $\geq 100 \times 10^9/l$. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dose nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m² al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.

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

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

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

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

b: TMZ deve essere interrotto se:

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

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

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Pazienti con compromissione epatica o renale

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

Pazienti anziani

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

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temozolomide Hexal devono essere assunte a digiuno.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Nel corso del trattamento con TMZ sono state riscontrate infezioni opportunistiche (quali la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e la riattivazione di infezioni (quali HBV e CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

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

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

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

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

HBV

È stata riportata epatite provocata dalla riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), che in alcuni casi ha causato il decesso. È necessario consultare esperti in malattie epatiche prima dell'inizio del trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con patologia attiva). Nel corso del trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti nel modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ è stato riportato danno epatico, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica al basale. Qualora i risultati fossero anormali, prima di iniziare con TMZ i medici devono valutare il beneficio/rischio compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in un ciclo di

trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con TMZ.

Neoplasie

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

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

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

Parametri di laboratorio

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

Popolazione pediatrica

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

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

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

Pazienti di sesso femminile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza durante il trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi

preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m² di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temozolomide Hexal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo e devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipopotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria ^f , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica [†] , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simili-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ⁱ
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^j , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamyltransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

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

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

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

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

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

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

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

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

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

Sesso

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01AX03

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

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

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

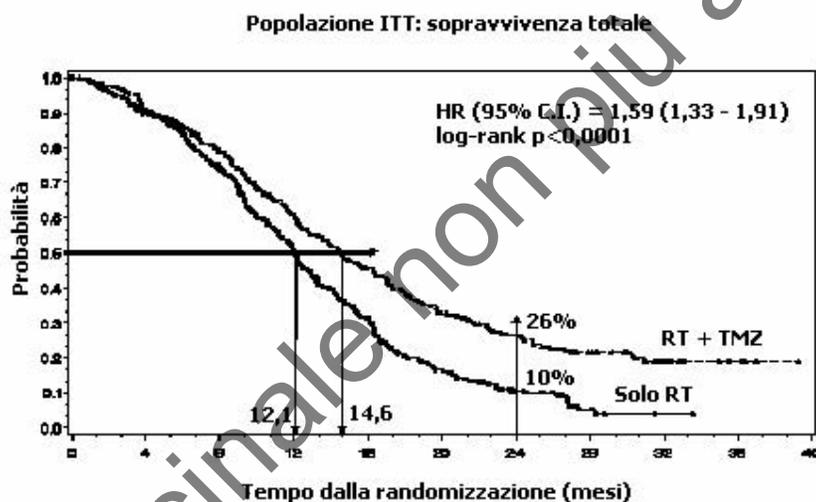


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivante dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29% dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazine su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da

progressione (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19%, la mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la mediana di sopravvivenza globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8%.

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

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

Astrocitoma anaplastico ricorrente

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

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

Involucro della capsula:

gelatina,
biossido di titanio (E 171),
indaco carminio (E 132),
acqua depurata

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
ossido di ferro nero (E 172),
potassio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.
Conservare nella confezione originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Bustina

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone

Flacone di vetro ambrato tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino contenente 5 o 20 capsule rigide.

I flaconi contengono un sacchetto essiccante.

La scatola contiene un flacone.

Multiconfezione (flaconi)

Multiconfezione contenente 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 capsule rigide in flacone di vetro ambrato tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino. I flaconi contengono un sacchetto essiccante.)

Bustina

Bustina di poliestere/alluminio/polietilene (PET/Al/PE).

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/013
EU/1/10/616/014
EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032
EU/1/10/616/040

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 180 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

ogni capsula rigida contiene 131,4 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (**capsula**).

Le capsule rigide hanno un corpo bianco, un involucro marrone e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ". Sul corpo è stampato "180".

Ogni capsula è lunga circa 19,3 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Hexal capsule rigide è indicato nel trattamento di:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temozolomide Hexal capsule rigide deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

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

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Fase concomitante

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

- conta assoluta dei neutrofili (CAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

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

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

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m² una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m² se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (CAN) è $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e la conta trombocitica è $\geq 100 \times 10^9/l$. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dose nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m² al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.

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

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

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

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

b: TMZ deve essere interrotto se:

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

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

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Pazienti con compromissione epatica o renale

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

Pazienti anziani

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

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temozolomide Hexal devono essere assunte a digiuno.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Nel corso del trattamento con TMZ sono state riscontrate infezioni opportunistiche (quali la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e la riattivazione di infezioni (quali HBV e CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

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

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

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

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

HBV

È stata riportata epatite provocata dalla riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), che in alcuni casi ha causato il decesso. È necessario consultare esperti in malattie epatiche prima dell'inizio del trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con patologia attiva). Nel corso del trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti nel modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ è stato riportato danno epatico, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica al basale. Qualora i risultati fossero anormali, prima di iniziare con TMZ i medici devono valutare il beneficio/rischio compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo. Per tutti i

pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con TMZ.

Neoplasie

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

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

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

Parametri di laboratorio

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

Popolazione pediatrica

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

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

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

Pazienti di sesso femminile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza durante il trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m² di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temozolomide

Hexal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo e devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipopotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria ^f , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica [†] , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simili-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ⁱ
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^j , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamyltransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

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

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

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

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

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

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

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

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

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

Sesso

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01AX03

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

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

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

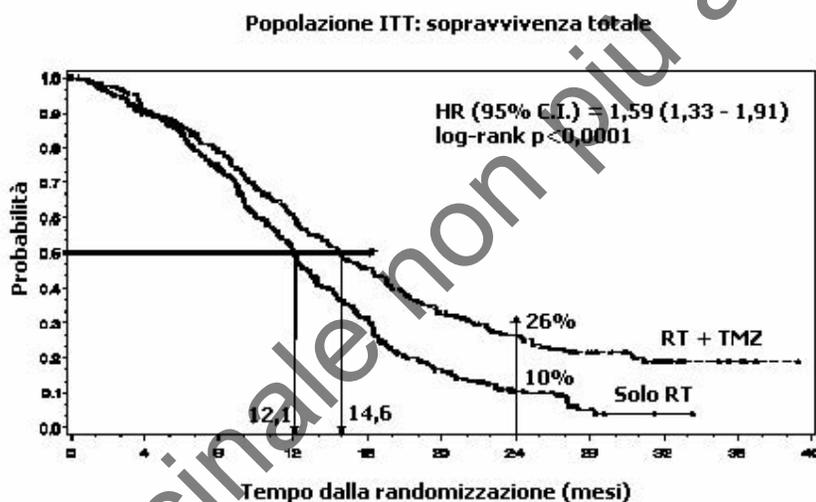


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivante dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29% dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazine su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da

progressione (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19%, la mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la mediana di sopravvivenza globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8%.

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

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

Astrocitoma anaplastico ricorrente

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

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

Involucro della capsula:

gelatina,
biossido di titanio (E 171),
ossido di ferro giallo (E 172),
ossido di ferro rosso (E 172),
acqua depurata

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
ossido di ferro nero (E 172),
potassio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.
Conservare nella confezione originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Bustina

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone

Flacone di vetro ambrato tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino contenente 5 o 20 capsule rigide.

I flaconi contengono un sacchetto essiccante.

La scatola contiene un flacone.

Multiconfezione (flaconi)

Multiconfezione contenente 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 capsule rigide in flacone di vetro ambrato)

tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino. I flaconi contengono un sacchetto essiccante.)

Bustina

Bustina di poliestere/alluminio/polietilene (PET/Al/PE).

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/017
EU/1/10/616/018
EU/1/10/616/033
EU/1/10/616/034
EU/1/10/616/041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 250 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

ogni capsula rigida contiene 182,5 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (**capsula**).

Le capsule rigide hanno un corpo bianco, un involucro bianco e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ". Sul corpo è stampato "250".

Ogni capsula è lunga circa 21,4 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Hexal capsule rigide è indicato nel trattamento di:

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temozolomide Hexal capsule rigide deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

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

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Fase concomitante

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

- conta assoluta dei neutrofili (CAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- conta trombocitica $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica \leq Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

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

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

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m² una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m² se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (CAN) è $\geq 1,5 \times 10^9/l$ e la conta trombocitica è $\geq 100 \times 10^9/l$. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dose nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m² al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.

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

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

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

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

b: TMZ deve essere interrotto se:

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

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

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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

Pazienti con compromissione epatica o renale

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

Pazienti anziani

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

Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temozolomide Hexal devono essere assunte a digiuno.

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

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

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Nel corso del trattamento con TMZ sono state riscontrate infezioni opportunistiche (quali la polmonite da *Pneumocystis jirovecii*) e la riattivazione di infezioni (quali HBV e CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Meningoencefalite erpetica

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

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

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

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

HBV

È stata riportata epatite provocata dalla riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), che in alcuni casi ha causato il decesso. È necessario consultare esperti in malattie epatiche prima dell'inizio del trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con patologia attiva). Nel corso del trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti nel modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ è stato riportato danno epatico, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica al basale. Qualora i risultati fossero anormali, prima di iniziare con TMZ i medici devono valutare il beneficio/rischio compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà del ciclo. Per tutti i

pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con TMZ.

Neoplasie

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

Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

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

Parametri di laboratorio

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

Popolazione pediatrica

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

Pazienti anziani (> 70 anni di età)

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

Pazienti di sesso femminile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza durante il trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

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

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

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

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. È stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m² di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temozolomide

Hexal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo e devono essere avvertiti di non procreare per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

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

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

Tabella delle reazioni avverse

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

All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite ^a , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi [†] , meningoencefalite erpetica [†] , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B [†] , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite ^b
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica [†] , pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide ^c
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipopotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia ^d , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione ^e , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità ^f , vertigini, tinnito, otalgia ^g
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria ^f , polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale ^h , dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica [†] , danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simili-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico ⁱ
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati ^j , peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamyltransferasi aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni ^k

^a Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica

^b Comprende gastroenterite, gastroenterite virale

^c Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

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

^e Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio

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

^g Comprende otalgia, fastidio auricolare

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

ⁱ Comprende edema periferico, tumefazione periferica

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

^k Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni

[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

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

Sesso

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01AX03

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

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

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

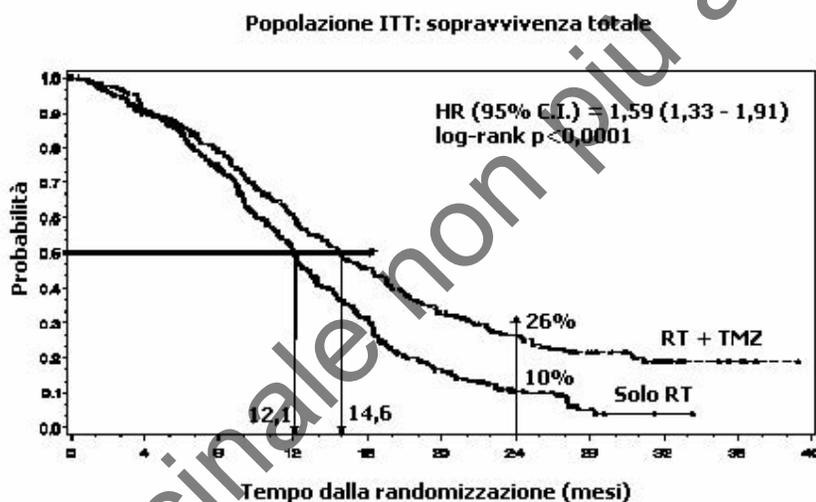


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥ 70), progressivo o recidivante dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29% dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non-comparativo e l'altro, condotto con TMZ vs procarbazina su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da

progressione (PFS) definita mediante MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19%, la mediana di sopravvivenza libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la mediana di sopravvivenza globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della risposta obiettiva (ORR) basata sulla MRI è stata pari all'8%.

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

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

Astrocitoma anaplastico ricorrente

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

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

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

Distribuzione

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

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

Eliminazione

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

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

Popolazioni speciali

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

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

Involucro della capsula:

gelatina,
diossido di titanio (E 171),
acqua depurata

Inchiostro di stampa:

gommalacca,
ossido di ferro nero (E 172),
potassio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.
Conservare nella confezione originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Bustina

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone

Flacone di vetro ambrato tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino contenente 5 o 20 capsule rigide.
I flaconi contengono un sacchetto essiccante.
La scatola contiene un flacone.

Multiconfezione (flaconi)

Multiconfezione contenente 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 capsule rigide in flacone di vetro ambrato tipo III con chiusura in polipropilene a prova di bambino. I flaconi contengono un sacchetto essiccante.)

Bustina

Bustina di poliestere/alluminio/polietilene (PET/Al/PE).

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/021
EU/1/10/616/022
EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036
EU/1/10/616/042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{MM/AAAA}

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

ALLEGATO II

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

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

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Germania

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Slovenia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

Medicinale non più autorizzato

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Medicinale non più autorizzato

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 5 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 20 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/005

EU/1/10/616/006

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 100 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/009
EU/1/10/616/010

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide Hexal 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 140 mg capsule rigide
temozolomide

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

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/013

EU/1/10/616/014

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 140 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 180 mg capsule rigide
temozolomide

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

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/017

EU/1/10/616/018

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 180 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 250 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/021

EU/1/10/616/022

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – CON SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 5 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Multiconfezione: 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/037

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – CON SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 20 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Multiconfezione: 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/038

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – CON SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 100 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Multiconfezione: 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/039

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide Hexal 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – CON SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 140 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Multiconfezione: 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/040

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 140 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – CON SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 180 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Multiconfezione: 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/041

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 180 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – CON SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 250 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Multiconfezione: 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/042

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – SENZA SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 5 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide. Componente di una multiconfezione. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/037 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – SENZA SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 20 mg capsule rigide
temozolomide

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

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide. Componente di una multiconfezione. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/038 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – SENZA SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 100 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide. Componente di una multiconfezione. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.
Conservare nella confezione originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/039 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide Hexal 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – SENZA SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 140 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide. Componente di una multiconfezione. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/040 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 140 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – SENZA SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 180 mg capsule rigide
temozolomide

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

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide. Componente di una multiconfezione. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/041 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 180 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA INTERMEDIA PER MULTICONFEZIONI DA 20 CAPSULE RIGIDE (4 CONFEZIONI DA 5 CAD.) – SENZA SCATOLA BLU

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 250 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide. Componente di una multiconfezione. Da non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/042 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 cad.)

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 5 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule
20 capsule

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 20 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule
20 capsule

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 100 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 140 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule
20 capsule

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 180 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule
20 capsule

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA DEL FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 250 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule
20 capsule

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 5 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 x 1 capsula rigida in bustina
20 x 1 capsula rigida in bustina

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 5 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 20 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 x 1 capsula rigida in bustina
20 x 1 capsula rigida in bustina

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 20 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA CONTENENTE BUSTINE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Temozolomide Hexal 100 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 x 1 capsula rigida in bustina
20 x 1 capsula rigida in bustina

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi o il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide Hexal 100 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 140 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 x 1 capsula rigida in bustina
20 x 1 capsula rigida in bustina

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 140 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 180 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 x 1 capsula rigida in bustina
20 x 1 capsula rigida in bustina

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/033
EU/1/10/616/034

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 180 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA CONTENENTE BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Hexal 250 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 x 1 capsula rigida in bustina
20 x 1 capsula rigida in bustina

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale

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

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

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

Citotossico.

Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

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

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

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

EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Temozolomide Hexal 250 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA PER BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 5 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA PER BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 20 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA PER BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 100 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA PER BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 140 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA PER BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 180 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA PER BUSTINE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Hexal 250 mg capsule
temozolomide

Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula

6. ALTRO

Medicinale non più autorizzato

Medicinale non più autorizzato

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Temozolomide Hexal 5 mg capsule rigide

Temozolomide Hexal 20 mg capsule rigide

Temozolomide Hexal 100 mg capsule rigide

Temozolomide Hexal 140 mg capsule rigide

Temozolomide Hexal 180 mg capsule rigide

Temozolomide Hexal 250 mg capsule rigide

temozolomide

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso. Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Temozolomide Hexal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Temozolomide Hexal
3. Come prendere Temozolomide Hexal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Temozolomide Hexal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Temozolomide Hexal e a cosa serve

Temozolomide Hexal contiene un medicinale chiamato temozolomide. Questo medicinale è un agente antitumorale.

Temozolomide Hexal è usato di forme specifiche di tumore al cervello:

- negli adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi. Temozolomide Hexal è inizialmente usato in associazione alla radioterapia (fase - di trattamento concomitante) e successivamente da solo (fase di trattamento in monoterapia).
- nei bambini di età uguale e superiore a 3 anni e nei pazienti adulti con glioma maligno, come glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico. Temozolomide Hexal è usato in questi tumori che manifestino ricaduta o progressione dopo la terapia standard.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Temozolomide Hexal

Non prenda Temozolomide Hexal

- se è allergico alla temozolomide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha avuto una precedente reazione allergica alla dacarbazina (un medicinale antitumorale, chiamato a volte DTIC). Segni di reazione allergica includono sensazione di prurito, mancanza di fiato o sibilo, gonfiore della faccia, delle labbra, della lingua o della gola.
- se il numero di alcuni tipi di cellule del sangue è gravemente ridotto (mielosoppressione), come il numero dei globuli bianchi e delle piastrine. Queste cellule del sangue sono importanti per combattere le infezioni e per una coagulazione del sangue corretta. Il medico le farà fare gli esami del sangue per essere sicuro che il numero di queste cellule sia sufficiente per iniziare il trattamento.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Temozolomide Hexal

- poiché deve essere attentamente tenuto sotto osservazione per lo sviluppo di una grave forma di infezione del torace detta polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Se è un paziente di nuova diagnosi (glioblastoma multiforme) può esserle somministrato Temozolomide Hexal per 42 giorni in associazione a radioterapia. In questo caso, il medico le prescriverà anche medicinali per aiutarla a prevenire questo tipo di polmonite (PCP).
- se ha mai avuto o potrebbe avere in questo momento un'infezione da epatite B, poiché temozolomide potrebbe riattivare di nuovo l'epatite B, che in alcuni casi può essere fatale. I pazienti saranno controllati attentamente dal proprio medico per rilevare eventuali sintomi di questa infezione prima di iniziare il trattamento.
- se ha un basso numero di globuli rossi (anemia), di globuli bianchi e piastrine, o problemi di coagulazione del sangue prima dell'inizio del trattamento, o se li sviluppa durante il trattamento. Il medico potrà decidere di ridurre la dose. In casi gravi il medico può interrompere, sospendere o cambiare il trattamento (vedere anche "Non prenda Temozolomide Hexal"). Può anche aver bisogno di altri trattamenti. Inoltre, campioni del suo sangue verranno analizzati frequentemente durante il trattamento per controllare gli effetti indesiderati di Temozolomide Hexal sulle cellule del suo sangue.
- poiché può avere un basso rischio di sviluppare altre alterazioni delle cellule del sangue, compresa leucemia.
- se ha nausea (sensazione di malessere allo stomaco) e/o vomito che sono effetti indesiderati molto comuni di Temozolomide Hexal (vedere paragrafo 4), il medico può prescriverle un medicinale (anti-emetico) per aiutarla a prevenire il vomito.
Se lei vomita frequentemente prima o durante il trattamento, chiedi al medico il momento più opportuno per assumere Temozolomide Hexal fino a che il vomito non sia sotto controllo. In caso di vomito dopo assunzione di una dose, non ne assuma una seconda nello stesso giorno.
- se lei dovesse avere febbre o sintomi di un'infezione contatti immediatamente il medico.
- se ha più di 70 anni. Potrebbe avere una maggiore predisposizione alle infezioni, lividi o sanguinamento.
- se ha problemi al fegato o ai reni. La sua dose di Temozolomide Hexal potrebbe dover essere aggiustata.

Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 3 anni perché non è stato studiato. Ci sono informazioni limitate in pazienti di età superiore a 3 anni che hanno preso Temozolomide Hexal.

Altri medicinali e Temozolomide Hexal

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Questo perché non deve essere trattata con Temozolomide Hexal in gravidanza a meno che non sia chiaramente indicato dal medico.

Precauzioni contraccettive efficaci devono essere adottate **dalle pazienti di sesso femminile** in età fertile durante il trattamento con Temozolomide Hexal e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Deve interrompere l'allattamento se è in trattamento con Temozolomide Hexal.

Fertilità maschile

Temozolomide Hexal può causare infertilità permanente. I pazienti maschi devono usare un metodo contraccettivo efficace e non cercare di avere un figlio per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. È raccomandato informarsi sulla conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Temozolomide Hexal può causarle stanchezza o sonnolenza. In tal caso non guidi e non utilizzi strumenti o macchinari o bicicletta finché non vede gli effetti che questo medicinale ha su di lei (vedere paragrafo 4).

Temozolomide Hexal contiene lattosio e sodio

Temozolomide Hexal contiene lattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè è essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Temozolomide Hexal

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Dosaggio e durata del trattamento

Il medico determinerà la sua dose di Temozolomide Hexal. Essa dipende dalla sua taglia (altezza e peso) e, se ha un tumore ricorrente, dall'eventuale precedente trattamento chemioterapico.

Possono essere prescritti altri medicinali (anti-emetici) da assumere prima e/o dopo aver assunto Temozolomide Hexal per prevenire o controllare la nausea e il vomito.

Pazienti con glioblastoma multiforme diagnosticato per la prima volta

Se è un paziente a cui è stato diagnosticato il tumore per la prima volta, il trattamento avverrà in due fasi:

- inizialmente Temozolomide è associato a radioterapia (fase concomitante)
- in seguito Temozolomide Hexal è somministrato da solo (fase in monoterapia).

Durante la fase concomitante, il medico inizierà Temozolomide Hexal a una dose di 75 mg/m² (dose usuale). Lei assumerà questa dose ogni giorno per 42 giorni (fino ad un massimo di 49 giorni) in associazione con radioterapia. L'assunzione della dose di Temozolomide Hexal può essere ritardata o interrotta sulla base della sua conta ematica e di come lei sopporta il medicinale durante la fase concomitante. Una volta che la radioterapia è completata, lei interromperà il trattamento per 4 settimane. Questo darà al suo organismo la possibilità di recuperare.

Poi, lei inizierà la fase di monoterapia.

Durante la fase in monoterapia, la dose e il modo di assumere Temozolomide Hexal saranno differenti. Il medico stabilirà la sua dose corretta. Ci potranno essere fino a 6 periodi di trattamento (cicli). Ciascuno dura 28 giorni. Lei assumerà la sua dose di Temozolomide Hexal da solo una volta al giorno per i primi 5 giorni ("giorni di terapia") di ciascun ciclo. La prima dose sarà di 150 mg/m². Poi seguiranno 23 giorni senza Temozolomide Hexal. Così si raggiungono i 28 giorni del ciclo di trattamento.

Dopo il Giorno 28, inizierà il ciclo successivo. Lei assumerà ancora Temozolomide Hexal una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza Temozolomide Hexal. La dose di Temozolomide Hexal può essere aggiustata, ritardata o interrotta sulla base della sua conta ematica e di come lei sopporta il medicinale durante ogni ciclo di trattamento.

Pazienti con tumori che si sono ripresentati o che sono peggiorati (gliomi maligni, quali glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico) trattati con solo Temozolomide Hexal

Un ciclo di trattamento con Temozolomide Hexal dura 28 giorni.

Lei prenderà Temozolomide Hexal da solo una volta al giorno per i primi 5 giorni. Questa dose giornaliera dipende da eventuali trattamenti chemioterapici precedenti.

Se non è stato precedentemente trattato con chemioterapia, la sua prima dose di Temozolomide Hexal sarà di 200 mg/m² una volta al giorno per i primi 5 giorni. Se lei è stato trattato in precedenza con chemioterapia, la sua prima dose di Temozolomide Hexal sarà di 150 mg/m² una volta al giorno per i primi 5 giorni.

Per i successivi 23 giorni lei non riceverà più Temozolomide Hexal. Si completerà così il ciclo di 28 giorni.

Dopo il Giorno 28, comincerà il ciclo successivo. Lei prenderà ancora Temozolomide Hexal una volta al giorno per cinque giorni, seguiti da 23 giorni senza Temozolomide Hexal.

Prima di ogni nuovo ciclo, le verranno fatti degli esami del sangue per verificare se la dose di Temozolomide deve essere modificata. Sulla base dei risultati dei suoi esami del sangue il medico potrà modificare la sua dose per il ciclo successivo.

Come prendere Temozolomide Hexal

Assuma la dose di Temozolomide Hexal che le è stata prescritta una volta al giorno, preferibilmente alla stessa ora di ogni giorno.

Assuma le capsule a stomaco vuoto; ad esempio, almeno un'ora prima di fare colazione.

Ingerisca la(e) capsula(e) intera(e) con un bicchiere d'acqua. Non apra, schiacci o mastichi le capsule. Se la capsula è danneggiata, eviti il contatto della polvere con la pelle, gli occhi o il naso. Se accidentalmente un po' di polvere dovesse venire a contatto con gli occhi o il naso, risciacqui con acqua l'area interessata. Se il contatto si verifica, lavi la zona interessata accuratamente.

A seconda della dose prescritta, potrebbe essere necessario assumere più di una capsula contemporaneamente, eventualmente con diversi dosaggi (contenuto della sostanza attiva in mg). Il colore dell'involucro della capsula è diverso per ogni dosaggio (vedere tabella sottostante).

Dosaggio	Colore dell'involucro
Temozolomide Hexal 5 mg capsule rigide	verde
Temozolomide Hexal 20 mg capsule rigide	giallo
Temozolomide Hexal 100 mg capsule rigide	rosa
Temozolomide Hexal 140 mg capsule rigide	blu
Temozolomide Hexal 180 mg capsule rigide	marrone
Temozolomide Hexal 250 mg capsule rigide	bianco

È necessario assicurarsi di aver capito bene e di ricordarsi quanto segue:

- quante capsule ha bisogno di assumere per il suo dosaggio giornaliero. Chieda al medico o al farmacista di scriverglielo (compreso il colore).
- quali sono i giorni di assunzione della terapia.

Riveda la dose con il medico ogni volta che deve iniziare un nuovo ciclo, in quanto potrebbe essere diversa dal ciclo precedente.

Prenda Temozolomide Hexal seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Errori nell'assunzione di questo medicinale potrebbero causare gravi danni alla salute.

Se prende più Temozolomide Hexal di quanto deve

Nel caso di accidentale assunzione di un numero di Temozolomide Hexal capsule superiore a quanto prescritto, contatti immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica di prendere Temozolomide Hexal

Prenda la dose che ha dimenticato appena possibile nel corso dello stesso giorno. Se è trascorso un intero giorno, contatti il medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose, a meno che non le venga detto dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, o al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Temozolomide Hexal può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Contatti immediatamente il medico nel caso si manifesti:

- una reazione allergica (ipersensibilità) grave (orticaria, respiro affannoso o altra difficoltà respiratoria),
- emorragia incontrollata,
- crisi convulsive (convulsioni),
- febbre,
- brividi,
- grave mal di testa che non passa.

Il trattamento con Temozolomide Hexal può causare una riduzione di certi tipi di cellule nel sangue. Ciò può indurre un aumento di lividi o sanguinamenti, anemia (numero ridotto di globuli rossi), febbre e una ridotta resistenza alle infezioni. La riduzione del numero di cellule nel sangue è normalmente di breve durata. In alcuni casi, può essere prolungata e può portare ad una forma molto grave di anemia (anemia aplastica). Il medico terrà regolarmente sotto controllo il suo sangue e deciderà se sia necessaria una terapia specifica. In alcuni casi la dose di Temozolomide Hexal sarà ridotta o il trattamento interrotto.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati, sono elencati di seguito:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10):

- perdita di appetito, difficoltà a parlare, mal di testa
- vomito, nausea, diarrea, stitichezza
- eruzione cutanea, perdita di capelli
- stanchezza.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10):

- infezioni, infezioni della bocca, infezioni di ferita
- riduzione del numero di cellule del sangue (neutropenia, trombocitopenia, linfopenia)
- reazione allergica
- aumento di zuccheri nel sangue
- perdita di memoria, depressione, ansia, confusione, incapacità di addormentarsi o restare addormentato
- disturbi di coordinazione e problemi di equilibrio
- difficoltà di concentrazione, alterazione dello stato mentale o dell'attenzione, perdita di memoria
- capogiro, disturbo dei sensi, sensazione di formicolio, tremore, alterazione del gusto
- perdita parziale della vista, visione anormale, visione doppia, secchezza o dolore agli occhi
- sordità, ronzii nelle orecchie, mal d'orecchio
- coaguli di sangue nel polmone o nelle gambe, pressione sanguigna elevata
- polmonite, respiro corto, bronchite, tosse, infiammazione delle cavità nasali
- dolori di stomaco o addominali, disturbi di stomaco/bruciori di stomaco, difficoltà a deglutire
- pelle secca, prurito
- danno muscolare, debolezza muscolare, dolori e fitte muscolari
- dolore alle giunture, mal di schiena
- urinare frequentemente, difficoltà a trattenere le urine
- febbre, sintomi influenzali, dolore, senso di malessere, raffreddore o influenza
- ritenzione di liquidi, gambe gonfie
- aumento degli enzimi del fegato
- perdita di peso, aumento di peso
- lesione da radiazioni

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100):

- infezioni cerebrali (meningoencefalite erpetica) inclusi casi che hanno provocato la morte
- infezioni nuove o riattivate da citomegalovirus
- infezioni causate dal virus dell'epatite B riattivato

- tumori secondari inclusa leucemia
- riduzione del numero di cellule del sangue (pancitopenia, anemia, leucopenia)
- macchie rosse sottocutanee
- diabete insipido (i sintomi comprendono aumento dell'escrezione di urina e sensazione di sete), basso livello di potassio nel sangue
- alterazioni dell'umore, allucinazione
- paralisi parziale, cambiamento nella percezione degli odori
- disturbi dell'udito, infezione dell'orecchio medio
- palpitazioni (quando puoi sentire il tuo battito cardiaco), vampate di calore
- gonfiore di stomaco, difficoltà a controllare i movimenti intestinali, emorroidi, bocca secca
- epatite e danno al fegato (inclusa insufficienza del fegato che provoca la morte), colestasi, aumento della bilirubina
- vescicole sul corpo o in bocca, esfoliazione della cute, eruzione cutanea, arrossamento doloroso della pelle, grave eruzione cutanea con gonfiore della pelle (compresi palmo delle mani e pianta dei piedi)
- aumentata sensibilità della pelle alla luce solare, orticaria (ponfi), aumento della sudorazione, cambiamento nella colorazione della pelle
- difficoltà a urinare
- sanguinamento vaginale, irritazione vaginale, cicli mestruali assenti o abbondanti, dolore al seno, impotenza sessuale
- brividi, gonfiore del viso, scolorimento della lingua, sete, disturbi dentali

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Temozolomide Hexal

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flacone

Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Conservare nella confezione originale.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Multiconfezione (flaconi)

Multiconfezione contenente 20 capsule rigide (4 confezioni da 5 capsule rigide in flacone di vetro ambrato (tipo III) con chiusura in polipropilene a prova di bambino. I flaconi contengono un sacchetto essiccante.

Tenere il sacchetto essiccante dentro il flacone. Non ingerire.)

Bustina

Non conservare a temperatura superiore a 25 °C.

Informi il farmacista se nota cambiamenti nell'aspetto delle capsule.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Temozolomide Hexal

- Il principio attivo è temozolomide.

Temozolomide Hexal 5 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 5 mg di temozolomide.

Temozolomide Hexal 20 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 20 mg di temozolomide.

Temozolomide Hexal 100 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 100 mg di temozolomide.

Temozolomide Hexal 140 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 140 mg di temozolomide.

Temozolomide Hexal 180 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 180 mg di temozolomide.

Temozolomide Hexal 250 mg capsule rigide

Ogni capsula contiene 250 mg di temozolomide.

- Gli altri componenti delle capsule sono

Temozolomide Hexal 5 mg capsule rigide

- *contenuto della capsula:* lattosio anidro, silice colloidale anidra, sodio amido glicolato tipo A, acido tartarico, acido stearico.
- *involucro della capsula:* gelatina, biossido di titanio (E 171), ossido di ferro giallo (E 172), indaco carminio (E 132), acqua depurata.
- *inchiostro di stampa:* gommalacca, ossido di ferro nero (E 172), potassio idrossido.

Temozolomide Hexal 20 mg capsule rigide

- *contenuto della capsula:* lattosio anidro, silice colloidale anidra, sodio amido glicolato tipo A, acido tartarico, acido stearico.
- *involucro della capsula:* gelatina, biossido di titanio (E 171), ossido di ferro giallo (E 172), acqua depurata.
- *inchiostro di stampa:* gommalacca, ossido di ferro nero (E 172), potassio idrossido.

Temozolomide Hexal 100 mg capsule rigide

- *contenuto della capsula:* lattosio anidro, silice colloidale anidra, sodio amido glicolato tipo A, acido tartarico, acido stearico.
- *involucro della capsula:* gelatina, biossido di titanio (E 171), ossido di ferro rosso (E 172), acqua depurata.
- *inchiostro di stampa:* gommalacca, ossido di ferro nero (E 172), potassio idrossido.

Temozolomide Hexal 140 mg capsule rigide

- *contenuto della capsula:* lattosio anidro, silice colloidale anidra, sodio amido glicolato tipo A, acido tartarico, acido stearico.

- *involucro della capsula*: gelatina, biossido di titanio (E 171), indaco carminio (E 132), acqua depurata.
- *inchiostro di stampa*: gommalacca, ossido di ferro nero (E 172), potassio idrossido.

Temozolomide Hexal 180 mg capsule rigide

- *contenuto della capsula*: lattosio anidro, silice colloidale anidra, sodio amido glicolato tipo A, acido tartarico, acido stearico.
- *involucro della capsula*: gelatina, biossido di titanio (E 171), ossido di ferro giallo (E 172), ossido di ferro rosso (E172), acqua depurata.
- *inchiostro di stampa*: gommalacca, ossido di ferro nero (E 172), potassio idrossido.

Temozolomide Hexal 250 mg capsule rigide

- *contenuto della capsula*: lattosio anidro, silice colloidale anidra, sodio amido glicolato tipo A, acido tartarico, acido stearico.
- *involucro della capsula*: gelatina, biossido di titanio (E 171), acqua depurata.
- *inchiostro di stampa*: gommalacca, ossido di ferro nero (E 172), potassio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Temozolomide Hexal e contenuto della confezione

Flacone

Le capsule rigide di Temozolomide Hexal sono dispensate in flaconi di vetro ambrato (tipo III) con chiusura a prova di bambino in polipropilene. Ogni flacone contiene 5 o 20 capsule. I flaconi contengono anche un sacchetto essiccante. Tenere il sacchetto essiccante all'interno del flacone. Non ingoiarlo.

Bustina

Ogni capsula rigida è sigillata singolarmente in una bustina. Ogni scatola in cartone contiene 5 o 20 capsule rigide.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Temozolomide Hexal 5 mg capsule rigide

Le capsule rigide hanno un corpo color bianco, **un involucro di colore verde**, e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ" e sul corpo è stampato "5".
Ogni capsula è lunga circa 15,8 mm.

Temozolomide Hexal 20 mg capsule rigide

Le capsule rigide hanno un corpo color bianco, **un involucro di colore giallo**, e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ" e sul corpo è stampato "20".
Ogni capsula è lunga circa 11,4 mm.

Temozolomide Hexal 100 mg capsule rigide

Le capsule rigide hanno un corpo color bianco, **un involucro di colore rosa**, e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ" e sul corpo è stampato "100".
Ogni capsula è lunga circa 15,8 mm.

Temozolomide Hexal 140 mg capsule rigide

Le capsule rigide hanno un corpo color bianco, **un involucro trasparente di colore blu**, e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ" e sul corpo è stampato "140".
Ogni capsula è lunga circa 19,3 mm.

Temozolomide Hexal 180 mg capsule rigide

Le capsule rigide hanno un corpo color bianco, **un involucro di colore marrone**, e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ" e sul corpo è stampato "180".

Ogni capsula è lunga circa 19,3 mm.

Temozolomide Hexal 250 mg capsule rigide

Le capsule rigide hanno un corpo color bianco, **un involucro di colore bianco**, e sono stampate con inchiostro nero. Sull'involucro è stampato "TMZ" e sul corpo è stampato "250".

Ogni capsula è lunga circa 21,4 mm.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Hexal AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Germania

Produttore

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Germania

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Slovenia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Бул. "Никола Вапцаров" No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

HEXAL AG
Industriestraße 25
D-83607 Holzkirchen
Tél/Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il <{MM/AAAA}>

Altre fonti d'informazioni

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