

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 5 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă (temozolomide) 5 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 132,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb și un capac opac, verde și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Pe capac este imprimat „Temodal“. Pe corp sunt imprimate „5 mg“, sigla Schering-Plough și două dungii.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temodal este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie
- copiilor începând de la vârsta de trei ani, adolescenților și pacienților adulți cu gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temodal trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temodal se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmat de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, 75 mg/m², zilnic, timp de 42 zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ vor fi decise săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate

hematologice și non-hematologice. Administrarea TMZ poate fi continuată pe durata fazei concomitente de 42 zile (până la 49 zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform Criteriilor de Toxicitate Comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

<i>Tabel 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ</i>		
Toxicitate	Întrerupere temporară TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când toate condițiile următoare sunt îndeplinite: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează pentru încă 6 cicluri de tratament în monoterapie. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 și zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza se crește la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitate. Reducerea dozelor sau întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie făcută conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, o hemogramă completă trebuie făcută în Ziua 22 (21 zile după prima doză de TMZ). Doza trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

<i>Tabel 2. Nivelul dozelor de TMZ în faza de monoterapie</i>		
Nivelul dozei	Doza de TMZ (mg/m^2 și zi)	Remarci
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Înterupere definitivă TMZ
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: Nivelul dozelor TMZ sunt enumerate în Tabelul 2.

b: TMZ trebuie întrerupt dacă:

- nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină toxicitate
- același Grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei.

Pacienți adulți și copii cu vârsta mai mare de 3 ani cu gliome maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului (total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m², o dată pe zi, și este crescută la 200 mg/m² pe zi în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții în vârstă de 3 ani sau mai mult, TMZ trebuie utilizat numai în tratamentul gliomelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există disponibile date.

Pacienții cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală și la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea de TMZ la pacienții cu insuficiența hepatică severă (clasa C Child) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil ca la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau orice grad de insuficiență renală să fie nevoie de o reducere a dozelor. Totuși este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârsta pacienților. Cu toate acestea, este posibil ca pacienții vârstnici (> 70 de ani) să aibă un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temodal capsule trebuie să fie administrat în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu se mai administrează o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 zile, au prezentat un risc particular de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, profilaxia se continuă până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în regimuri cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asociere cu dexametazonă sau alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

Leziunile hepatice, inclusiv insuficiența hepatică letală, au fost raportate la pacienții tratați cu TMZ (vezi pct. 4.8). Testele funcției hepatice inițiale trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului. În cazul apariției unor modificări, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de insuficiență hepatică letală înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă. La pacienții aflați în ciclul de tratament de 42 de zile funcția hepatică trebuie testată la jumătatea acestei perioade. Funcția hepatică trebuie evaluată la toți pacienții după fiecare ciclu de tratament. Pentru pacienții cu disfuncții semnificative ale funcției hepatice medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc privind continuarea tratamentului. Hepatotoxicitatea poate să apară la câteva săptămâni sau mai mult după ultima administrare de temozolomidă.

Tumori maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancere secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ.

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Se recomandă profilaxia antiemetică înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și este în mod expres recomandată pe durata fazei de monoterapie.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestă prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator:

$\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. În Ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care $\text{NAN} > 1,5 \times 10^9/\text{l}$, iar numărul de trombocite $> 100 \times 10^9/\text{l}$. Dacă NAN scade $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/\text{l}$, în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ și $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. Doza minimă recomandată este de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea de TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienții vârstnici (> 70 de ani)

Pacienții vârstnici par să fie supuși unui risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării de TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Lactoza

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un alt studiu de fază I, administrarea de TMZ asociat cu ranitidină nu a modificat mărimea absorbției temozolomidei sau expunerea la metabolitul activ monometiltriazenoimidazol carboxamidă (MTIC).

Administrarea de TMZ cu alimente a provocat o scădere de 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temodal nu trebuie să fie administrat concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice la populația de pacienți din cadrul studiilor clinice de Fază II, asocierea de dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H_2 sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Asocierea cu acid valproic a fost urmată de o scădere mică dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, de vreme ce TMZ nu parcurge metabolizare hepatică și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil ca substanța să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat 150 mg/m^2 TMZ, au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Temodal nu trebuie să fie administrat femeilor gravide. În cazul în care este necesară administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu aceasta sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive în cursul tratamentului și până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului, datorită riscului instalării sterilității ireversibile provocate de tratamentul cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Experiența clinică

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie. Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3-4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , herpes simplex, reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline
Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiență, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie ^f , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ^l
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice ^l , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

- ^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică
- ^b Include gastroenterită, gastroenterită virală
- ^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing
- ^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică
- ^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare
- ^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală
- ^g Include otalgie, disconfort auricular
- ^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal
- ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților
- ^j Include valori crescute ale testelor funcției hepatice, creștere a concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice
- ^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei
- [†] Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observată mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscută ca toxicitate de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent sau a monoterapiei au fost observate anomalii ale neutrofilelor de Grad 3 sau 4 inclusiv evenimente neutropenice la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat anomalii ale trombocitelor de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 au apărut la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar restabilirea a fost rapidă, de obicei, în una sau două săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări de mielosupresie cumulativă. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul la sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei pot crește riscul la infecții.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, la 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de neutrofile, iar la 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/\text{l}$), 9% comparativ cu 3%, la femei comparativ cu bărbații, în cazul primei cure de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recădere de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți cu diagnostic recent de glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre

cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală pe un ciclu de peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecție, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratamentul suportiv.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice - Alți agenți alchilanți, codul ATC: L01A X03

Mecanism de acțiune

Temozolomida este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă (MTIC). Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastoame multiforme nou diagnosticate

A fost randomizat un număr total de 573 pacienți, pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, începând cu prima până la ultima zi de RT timp de 42 zile (cu un maximum 49 zile). Aceasta a fost urmată de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 – 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții în brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata perioadei de asociere TMZ + RT.

TMZ a fost administrată ca terapie adjuvantă pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (Î 95% pentru RR=1,33 - 1,91) cu un log-rank $p < 0,0001$ în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea de supraviețuire 2 ani sau mai mult (26% vs 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Adăugarea concomitentă a TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu RT singură (Figura 1).

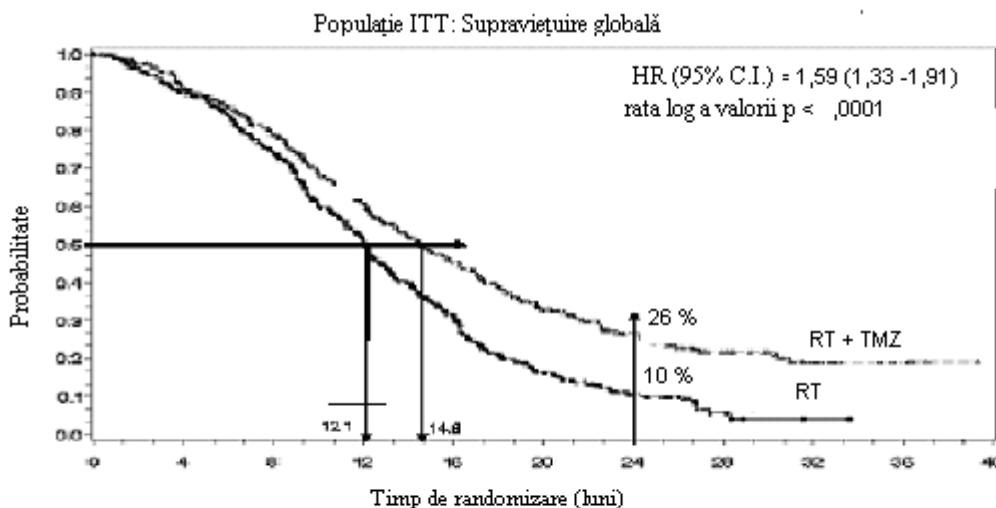


Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu stare generală precară (OMS SP=2, $n=70$), la care supraviețuirea globală și rata de progresie a bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși acești pacienți nu par a avea un risc crescut datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] ≥ 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice cu TMZ administrată oral. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie), iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ *versus* procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresie a bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, supraviețuirea medie fără progresia bolii a fost de 2,1 luni, iar supraviețuirea medie globală a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv (RRO) prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ, decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o SPB medie de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Supraviețuirea medie a fost de 7,34 pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în lotul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu lotul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 puncte) au fost favorabile în cazul pacienților care au primit TMZ, față de cei cărora li s-a administrat procarbazină. Timpii medii până la progresie au variat între 0,7 - 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ față de procarbazină ($p = < 0,01 - 0,03$ în testul rank log).

Astrocitom anaplastic recurent

Într-un studiu multicentric, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplastic la prima recădere, %SPB median la 6 luni a fost de 46%. SPB mediu a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) $n=162$. La 43 pacienți s-a raportat boală stabilă. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente în populația ITT, a fost de 44%, cu o mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie. Pentru populația evaluată histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom de trunchi cerebral recurent sau astrocitom de grad înalt recurent, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic TMZ este hidrolizat spontan, în principal în metaboliți activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ and N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, $t_{1/2}$ al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la numai 20 minute după administrarea dozei (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (10% până la 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele legate în proporție mare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește

nemodificată în urina din 24 de ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați. Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ la grupe de populații speciale de pacienți a evidențiat că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumător. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară spre moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii decât la adulți; totuși, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclu atât la copii, cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul digestiv iar, la doze mari, care au fost letale la 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția evenimentelor adverse asupra aparatului de reproducere la masculi și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrează în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile numărului de leucocite și trombocite determinate de doza de medicament par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o serie de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la inițierea tratamentului. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale Limfocitelor din Sângele Uman Periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

lactoză anhidră,
dioxid de siliciu coloidal,
amidonglicolat de sodiu tip A,
acid tartric,
acid stearic.

Învelișul capsulei:

gelatină,
dioxid de titan (E171),
laurilsulfat de sodiu,

oxid galben de fer (E172),
indigo carmin (E132).

Cerneala de inscripționare:

shellac,
propilenglicol (E 1520),
apă purificată,
hidroxid de amoniu,
hidroxid de potasiu,
oxid negru de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Forma de prezentare în flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.
A se ține flaconul bine închis.

Forma de prezentare în plic

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Forma de prezentare în flacon

Flacoane din sticlă tip I brună, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, conținând 5 sau 20 capsule.
O cutie conține un flacon.

Forma de prezentare în plic

Plicurile sunt alcătuite din polietilenă cu densitate scăzută (stratul interior), aluminiu și tereftalat de polietilenă.

Fiecare plic conține o capsulă și este eliberat într-o cutie de carton.

Fiecare cutie de carton conține 5 sau 20 capsule, ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea sau mucoasele. Dacă Temodal vine în contact cu tegumentul sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și din abundență cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să țină capsulele departe de vederea și îndemâna copiilor, de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 ianuarie 1999
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 ianuarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 20 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă (temozolomide) 20 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 182,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb și un capac opac, galben și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Pe capac este imprimat „Temodal“. Pe corp sunt imprimate „20 mg“, sigla Schering-Plough și două dungă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temodal este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie
- copiilor începând de la vârsta de trei ani, adolescenților și pacienților adulți cu gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temodal trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temodal se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmat de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, 75 mg/m², zilnic, timp de 42 zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ vor fi decise săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate

hematologice și non-hematologice. Administrarea TMZ poate fi continuată pe durata fazei concomitente de 42 zile (până la 49 zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform Criteriilor de Toxicitate Comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

<i>Tabel 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ</i>		
Toxicitate	Întrerupere temporară TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

a: Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când toate condițiile următoare sunt îndeplinite: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează pentru încă 6 cicluri de tratament în monoterapie. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 și zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza se crește la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitate. Reducerea dozelor sau întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie făcută conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, o hemogramă completă trebuie făcută în Ziua 22 (21 zile după prima doză de TMZ). Doza trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

<i>Tabel 2. Nivelul dozelor de TMZ în faza de monoterapie</i>		
Nivelul dozei	Doza de TMZ (mg/m^2 și zi)	Remarci
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: Nivelul dozelor TMZ sunt enumerate în Tabelul 2.

b: TMZ trebuie întrerupt dacă:

- nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină toxicitate
- același Grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei.

Pacienți adulți și copii cu vârsta mai mare de 3 ani cu gliome maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului (total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m², o dată pe zi, și este crescută la 200 mg/m² pe zi în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții în vârstă de 3 ani sau mai mult, TMZ trebuie utilizat numai în tratamentul gliomelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există disponibile date.

Pacienții cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală și la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea de TMZ la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil ca la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau orice grad de insuficiență renală să fie nevoie de o reducere a dozelor. Totuși este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârsta pacienților. Cu toate acestea, este posibil ca pacienții vârstnici (> 70 de ani) să aibă un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temodal capsule trebuie să fie administrat în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu se mai administrează o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 zile, au prezentat un risc particular de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, profilaxia se continuă până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în regimuri cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asociere cu dexametazonă sau alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

Leziunile hepatice, inclusiv insuficiența hepatică letală, au fost raportate la pacienții tratați cu TMZ (vezi pct. 4.8). Testele funcției hepatice inițiale trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului. În cazul apariției unor modificări, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de insuficiență hepatică letală înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă. La pacienții aflați în ciclul de tratament de 42 de zile funcția hepatică trebuie testată la jumătatea acestei perioade. Funcția hepatică trebuie evaluată la toți pacienții după fiecare ciclu de tratament. Pentru pacienții cu disfuncții semnificative ale funcției hepatice medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc privind continuarea tratamentului. Hepatotoxicitatea poate să apară la câteva săptămâni sau mai mult după ultima administrare de temozolomidă.

Tumori maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancer secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ.

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Se recomandă profilaxia antiemetică înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și este în mod expres recomandată pe durata fazei de monoterapie.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestă prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator:

$\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. În Ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care $\text{NAN} > 1,5 \times 10^9/\text{l}$, iar numărul de trombocite $> 100 \times 10^9/\text{l}$. Dacă NAN scade $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/\text{l}$, în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ și $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. Doza minimă recomandată este de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea de TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienții vârstnici (> 70 de ani)

Pacienții vârstnici par să fie supuși unui risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării de TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Lactoza

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un alt studiu de fază I, administrarea de TMZ asociat cu ranitidină nu a modificat mărimea absorbției temozolomidei sau expunerea la metabolitul activ monometiltriazenoimidazol carboxamidă (MTIC).

Administrarea de TMZ cu alimente a provocat o scădere de 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temodal nu trebuie să fie administrat concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice la populația de pacienți din cadrul studiilor clinice de Fază II, asocierea de dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H_2 sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Asocierea cu acid valproic a fost urmată de o scădere mică dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, de vreme ce TMZ nu parcurge metabolizare hepatică și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil ca substanța să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat 150 mg/m^2 TMZ, au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Temodal nu trebuie să fie administrat femeilor gravide. În cazul în care este necesară administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu aceasta sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive în cursul tratamentului și până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului, datorită riscului instalării sterilității ireversibile provocate de tratamentul cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Experiența clinică

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie. Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3-4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , <i>herpes simplex</i> , reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiență, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie ^f , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupție cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ^l
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice ^l , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

- ^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică
- ^b Include gastroenterită, gastroenterită virală
- ^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing
- ^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică
- ^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare
- ^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală
- ^g Include otalgie, disconfort auricular
- ^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal
- ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților
- ^j Include valori crescute ale testelor funcției hepatice, creștere a concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice
- ^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei
- [†] Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observată mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscută ca toxicitate de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent sau a monoterapiei au fost observate anomalii ale neutrofilelor de Grad 3 sau 4 inclusiv evenimente neutropenice la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat anomalii ale trombocitelor de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 au apărut la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar restabilirea a fost rapidă, de obicei, în una sau două săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări de mielosupresie cumulativă. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul la sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei pot crește riscul la infecții.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, la 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de neutrofile, iar la 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($NAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/l$), 9% comparativ cu 3%, la femei comparativ cu bărbații, în cazul primei cure de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recădere de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți cu diagnostic recent de glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre

cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală pe un ciclu de peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecție, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratamentul suportiv.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice - Alți agenți alchilanți, codul ATC: L01A X03

Mecanism de acțiune

Temozolomida este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă (MTIC). Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastoame multiforme nou diagnosticate

A fost randomizat un număr total de 573 pacienți, pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, începând cu prima până la ultima zi de RT timp de 42 zile (cu un maximum 49 zile). Aceasta a fost urmată de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 – 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții în brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata perioadei de asociere TMZ + RT.

TMZ a fost administrată ca terapie adjuvantă pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (Î 95% pentru RR=1,33 - 1,91) cu un log-rank $p < 0,0001$ în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea de supraviețuire 2 ani sau mai mult (26% vs 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Adăugarea concomitentă a TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu RT singură (Figura 1).

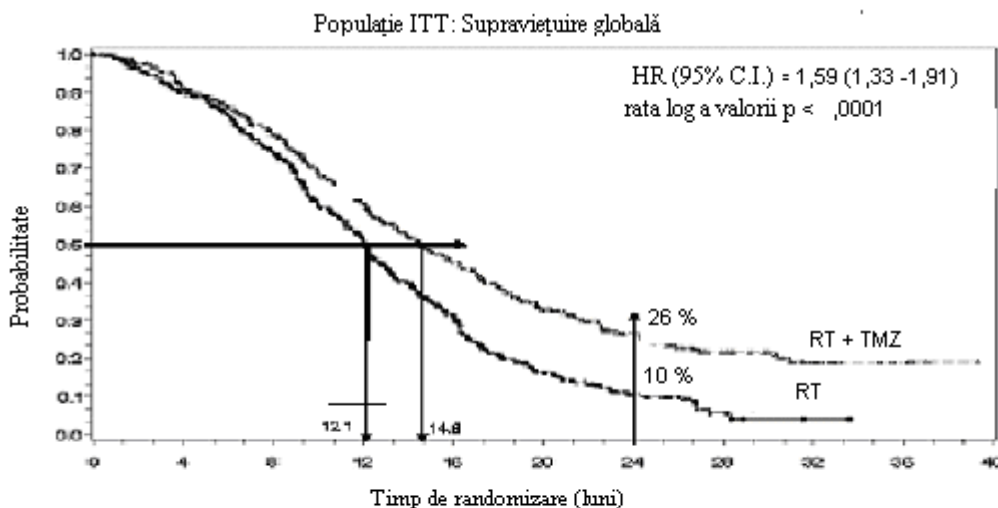


Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu stare generală precară (OMS SP=2, $n=70$), la care supraviețuirea globală și rata de progresie a bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși acești pacienți nu par a avea un risc crescut datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] ≥ 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice cu TMZ administrată oral. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie), iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ *versus* procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresie a bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, supraviețuirea medie fără progresia bolii a fost de 2,1 luni, iar supraviețuirea medie globală a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv (RRO) prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ, decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o SPB medie de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Supraviețuirea medie a fost de 7,34 pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în lotul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu lotul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 puncte) au fost favorabile în cazul pacienților care au primit TMZ, față de cei cărora li s-a administrat procarbazină. Timpii medii până la progresie au variat între 0,7 - 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ față de procarbazină ($p = < 0,01 - 0,03$ în testul rank log).

Astrocitom anaplastic recurent

Într-un studiu multicentric, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplastic la prima recădere, %SPB median la 6 luni a fost de 46%. SPB mediu a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) $n=162$. La 43 pacienți s-a raportat boală stabilă. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente în populația ITT, a fost de 44%, cu o mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie. Pentru populația evaluată histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom de trunchi cerebral recurent sau astrocitom de grad înalt recurent, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic TMZ este hidrolizat spontan, în principal în metaboliți activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ and N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, $t_{1/2}$ al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la numai 20 minute după administrarea dozei (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (10% până la 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele legate în proporție mare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește

nemodificată în urina din 24 de ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați. Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ la grupe de populații speciale de pacienți a evidențiat că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumat. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară spre moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii decât la adulți; totuși, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclu atât la copii, cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul digestiv iar, la doze mari, care au fost letale la 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția evenimentelor adverse asupra aparatului de reproducere la masculi și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile numărului de leucocite și trombocite determinate de doza de medicament par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o serie de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la inițierea tratamentului. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale Limfocitelor din Sângele Uman Periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

lactoză anhidră,
dioxid de siliciu coloidal,
amidonglicolat de sodiu tip A,
acid tartric,
acid stearic.

Învelișul capsulei:

gelatină,
dioxid de titan (E171),
laurilsulfat de sodiu,

oxid galben de fer (E172).

Cerneala de inscripționare:

shellac,
propilenglicol (E 1520),
apă purificată,
hidroxid de amoniu,
hidroxid de potasiu,
oxid negru de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Forma de prezentare în flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.
A se ține flaconul bine închis.

Forma de prezentare în plic

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Forma de prezentare în flacon

Flacoane din sticlă tip I brună, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, conținând 5 sau 20 capsule.
O cutie conține un flacon.

Forma de prezentare în plic

Plicurile sunt alcătuite din polietilenă cu densitate scăzută (stratul interior), aluminiu și tereftalat de polietilenă.
Fiecare plic conține o capsulă și este eliberat într-o cutie de carton.
Fiecare cutie de carton conține 5 sau 20 capsule, ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea sau mucoasele. Dacă Temodal vine în contact cu tegumentul sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și din abundență cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să țină capsulele departe de vederea și îndemâna copiilor, de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 ianuarie 1999
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 ianuarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 100 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă (temozolomide) 100 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 175,7 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb și un capac opac, roz și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Pe capac este imprimat „Temodal“. Pe corp sunt imprimate „100 mg“, sigla Schering-Plough și două dungii.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temodal este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie
- copiilor începând de la vârsta de trei ani, adolescenților și pacienților adulți cu gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temodal trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temodal se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmat de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, 75 mg/m², zilnic, timp de 42 zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ vor fi decise săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate

hematologice și non-hematologice. Administrarea TMZ poate fi continuată pe durata fazei concomitente de 42 zile (până la 49 zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform Criteriilor de Toxicitate Comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

<i>Tabel 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ</i>		
Toxicitate	Întrerupere temporară TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

a: Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când toate condițiile următoare sunt îndeplinite: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează pentru încă 6 cicluri de tratament în monoterapie. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 și zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza se crește la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitate. Reducerea dozelor sau întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie făcută conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, o hemogramă completă trebuie făcută în Ziua 22 (21 zile după prima doză de TMZ). Doza trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

<i>Tabel 2. Nivelul dozelor de TMZ în faza de monoterapie</i>		
Nivelul dozei	Doza de TMZ (mg/m^2 și zi)	Remarci
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: Nivelul dozelor TMZ sunt enumerate în Tabelul 2.

b: TMZ trebuie întrerupt dacă:

- nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină toxicitate
- același Grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei.

Pacienți adulți și copii cu vârsta mai mare de 3 ani cu gliome maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului (total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m², o dată pe zi, și este crescută la 200 mg/m² pe zi în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții în vârstă de 3 ani sau mai mult, TMZ trebuie utilizat numai în tratamentul gliomelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există disponibile date.

Pacienții cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală și la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea de TMZ la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil ca la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau orice grad de insuficiență renală să fie nevoie de o reducere a dozelor. Totuși este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârsta pacienților. Cu toate acestea, este posibil ca pacienții vârstnici (> 70 de ani) să aibă un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temodal capsule trebuie să fie administrat în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu se mai administrează o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 zile, au prezentat un risc particular de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, profilaxia se continuă până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în regimuri cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asociere cu dexametazonă sau alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

Leziunile hepatice, inclusiv insuficiența hepatică letală, au fost raportate la pacienții tratați cu TMZ (vezi pct. 4.8). Testele funcției hepatice inițiale trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului. În cazul apariției unor modificări, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de insuficiență hepatică letală înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă. La pacienții aflați în ciclul de tratament de 42 de zile funcția hepatică trebuie testată la jumătatea acestei perioade. Funcția hepatică trebuie evaluată la toți pacienții după fiecare ciclu de tratament. Pentru pacienții cu disfuncții semnificative ale funcției hepatice medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc privind continuarea tratamentului. Hepatotoxicitatea poate să apară la câteva săptămâni sau mai mult după ultima administrare de temozolomidă.

Tumori maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancere secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ.

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Se recomandă profilaxia antiemetică înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și este în mod expres recomandată pe durata fazei de monoterapie.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestă prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator:

$\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. În Ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care $\text{NAN} > 1,5 \times 10^9/\text{l}$, iar numărul de trombocite $> 100 \times 10^9/\text{l}$. Dacă NAN scade $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/\text{l}$, în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ și $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. Doza minimă recomandată este de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea de TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienții vârstnici (> 70 de ani)

Pacienții vârstnici par să fie supuși unui risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării de TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Lactoza

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un alt studiu de fază I, administrarea de TMZ asociat cu ranitidină nu a modificat mărimea absorbției temozolomidei sau expunerea la metabolitul activ monometiltriazenoimidazol carboxamidă (MTIC).

Administrarea de TMZ cu alimente a provocat o scădere de 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temodal nu trebuie să fie administrat concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice la populația de pacienți din cadrul studiilor clinice de Fază II, asocierea de dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H_2 sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Asocierea cu acid valproic a fost urmată de o scădere mică dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, de vreme ce TMZ nu parcurge metabolizare hepatică și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil ca substanța să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat 150 mg/m^2 TMZ, au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Temodal nu trebuie să fie administrat femeilor gravide. În cazul în care este necesară administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu aceasta sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive în cursul tratamentului și până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului, datorită riscului instalării sterilității ireversibile provocate de tratamentul cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Experiența clinică

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie. Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3-4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , <i>herpes simplex</i> , reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline
Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiință, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie ^f , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ^l
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice ^l , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatiche a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

- ^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică
- ^b Include gastroenterită, gastroenterită virală
- ^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing
- ^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică
- ^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare
- ^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală
- ^g Include otalgie, disconfort auricular
- ^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal
- ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților
- ^j Include valori crescute ale testelor funcției hepatice, creștere a concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice
- ^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei
- [†] Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observată mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscută ca toxicitate de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent sau a monoterapiei au fost observate anomalii ale neutrofilelor de Grad 3 sau 4 inclusiv evenimente neutropenice la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat anomalii ale trombocitelor de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 au apărut la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar restabilirea a fost rapidă, de obicei, în una sau două săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări de mielosupresie cumulativă. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul la sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei pot crește riscul la infecții.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, la 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de neutrofile, iar la 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/\text{l}$), 9% comparativ cu 3%, la femei comparativ cu bărbații, în cazul primei cure de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recădere de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți cu diagnostic recent de glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre

cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală pe un ciclu de peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecție, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratamentul suportiv.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice - Alți agenți alchilanți, codul ATC: L01A X03

Mecanism de acțiune

Temozolomida este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă (MTIC). Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastoame multiforme nou diagnosticate

A fost randomizat un număr total de 573 pacienți, pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, începând cu prima până la ultima zi de RT timp de 42 zile (cu un maximum 49 zile). Aceasta a fost urmată de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 – 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții în brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata perioadei de asociere TMZ + RT.

TMZ a fost administrată ca terapie adjuvantă pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (Î 95% pentru RR=1,33 - 1,91) cu un log-rank $p < 0,0001$ în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea de supraviețuire 2 ani sau mai mult (26% vs 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Adăugarea concomitentă a TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu RT singură (Figura 1).

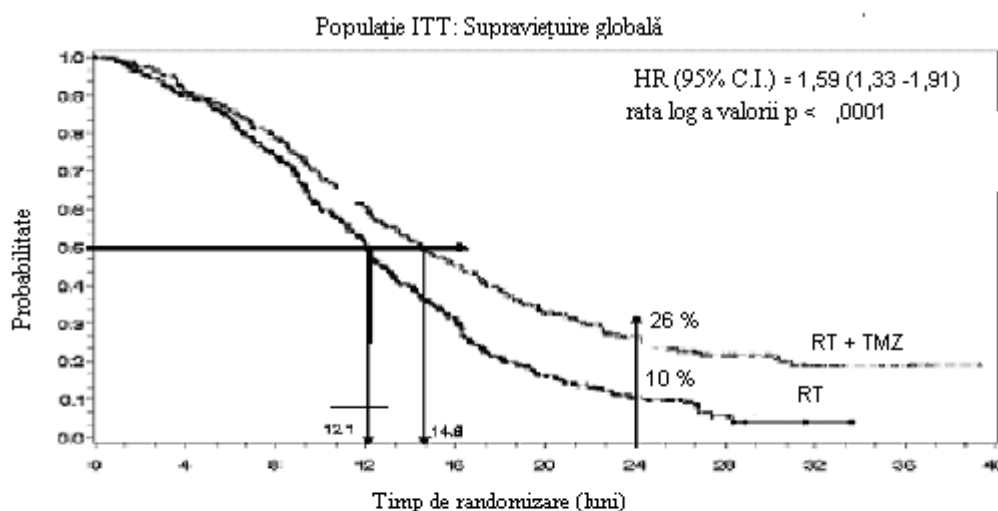


Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu stare generală precară (OMS SP=2, $n=70$), la care supraviețuirea globală și rata de progresie a bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși acești pacienți nu par a avea un risc crescut datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] ≥ 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice cu TMZ administrată oral. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie), iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ *versus* procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresie a bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, supraviețuirea medie fără progresia bolii a fost de 2,1 luni, iar supraviețuirea medie globală a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv (RRO) prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ, decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o SPB medie de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Supraviețuirea medie a fost de 7,34 pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în lotul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu lotul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 puncte) au fost favorabile în cazul pacienților care au primit TMZ, față de cei cărora li s-a administrat procarbazină. Timpii medii până la progresie au variat între 0,7 - 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ față de procarbazină ($p = < 0,01 - 0,03$ în testul rank log).

Astrocitom anaplazic recurent

Într-un studiu multicentric, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplazic la prima recădere, %SPB median la 6 luni a fost de 46%. SPB mediu a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) $n=162$. La 43 pacienți s-a raportat boală stabilă. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente în populația ITT, a fost de 44%, cu o mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie. Pentru populația evaluată histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom de trunchi cerebral recurent sau astrocitom de grad înalt recurent, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic TMZ este hidrolizat spontan, în principal în metaboliți activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ and N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, $t_{1/2}$ al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la numai 20 minute după administrarea dozei (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (10% până la 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele legate în proporție mare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește

nemodificată în urina din 24 de ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați. Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ la grupe de populații speciale de pacienți a evidențiat că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumat. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară spre moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii decât la adulți; totuși, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclu atât la copii, cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul digestiv iar, la doze mari, care au fost letale la 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția evenimentelor adverse asupra aparatului de reproducere la masculi și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile numărului de leucocite și trombocite determinate de doza de medicament par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o serie de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la inițierea tratamentului. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale Limfocitelor din Sângele Uman Periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

lactoză anhidră,
dioxid de siliciu coloidal,
amidonglicolat de sodiu tip A,
acid tartric,
acid stearic.

Învelișul capsulei:

gelatină,
dioxid de titan (E171),
laurilsulfat de sodiu,

oxid roșu de fer (E172).

Cerneala de inscripționare:

shellac,
propilenglicol (E 1520),
apă purificată,
hidroxid de amoniu,
hidroxid de potasiu,
oxid negru de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Forma de prezentare în flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.
A se ține flaconul bine închis.

Forma de prezentare în plic

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Forma de prezentare în flacon

Flacoane din sticlă tip I brună, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, conținând 5 sau 20 capsule.
O cutie conține un flacon.

Forma de prezentare în plic

Plicurile sunt alcătuite din polietilenă cu densitate scăzută (stratul interior), aluminiu și tereftalat de polietilenă.
Fiecare plic conține o capsulă și este eliberat într-o cutie de carton.
Fiecare cutie de carton conține 5 sau 20 capsule, ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea sau mucoasele. Dacă Temodal vine în contact cu tegumentul sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și din abundență cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să țină capsulele departe de vederea și îndemâna copiilor, de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 ianuarie 1999
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 ianuarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 140 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă (temozolomide) 140 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 246 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb și un capac albastru și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Pe capac este imprimat „Temodal“. Pe corp sunt imprimate „140 mg“, sigla Schering-Plough și două dungii.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temodal este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie
- copiilor începând de la vârsta de trei ani, adolescenților și pacienților adulți cu gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temodal trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temodal se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmat de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, 75 mg/m², zilnic, timp de 42 zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ vor fi decise săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate

hematologice și non-hematologice. Administrarea TMZ poate fi continuată pe durata fazei concomitente de 42 zile (până la 49 zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform Criteriilor de Toxicitate Comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

<i>Tabel 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ</i>		
Toxicitate	Întrerupere temporară TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

a: Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când toate condițiile următoare sunt îndeplinite: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează pentru încă 6 cicluri de tratament în monoterapie. Doza în Ciclu 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 și zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza se crește la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclu 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclu 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitate. Reducerea dozelor sau întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie făcută conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, o hemogramă completă trebuie făcută în Ziua 22 (21 zile după prima doză de TMZ). Doza trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

<i>Tabel 2. Nivelul dozelor de TMZ în faza de monoterapie</i>		
Nivelul dozei	Doza de TMZ (mg/m^2 și zi)	Remarci
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: Nivelul dozelor TMZ sunt enumerate în Tabelul 2.

b: TMZ trebuie întrerupt dacă:

- nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină toxicitate
- același Grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei.

Pacienți adulți și copii cu vârsta mai mare de 3 ani cu gliome maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului (total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m², o dată pe zi, și este crescută la 200 mg/m² pe zi în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții în vârstă de 3 ani sau mai mult, TMZ trebuie utilizat numai în tratamentul gliomelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există disponibile date.

Pacienții cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală și la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea de TMZ la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil ca la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau orice grad de insuficiență renală să fie nevoie de o reducere a dozelor. Totuși este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârsta pacienților. Cu toate acestea, este posibil ca pacienții vârstnici (> 70 de ani) să aibă un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temodal capsule trebuie să fie administrat în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu se mai administrează o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 zile, au prezentat un risc particular de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, profilaxia se continuă până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în regimuri cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asociere cu dexametazonă sau alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

Leziunile hepatice, inclusiv insuficiența hepatică letală, au fost raportate la pacienții tratați cu TMZ (vezi pct. 4.8). Testele funcției hepatice inițiale trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului. În cazul apariției unor modificări, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de insuficiență hepatică letală înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă. La pacienții aflați în ciclul de tratament de 42 de zile funcția hepatică trebuie testată la jumătatea acestei perioade. Funcția hepatică trebuie evaluată la toți pacienții după fiecare ciclu de tratament. Pentru pacienții cu disfuncții semnificative ale funcției hepatice medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc privind continuarea tratamentului. Hepatotoxicitatea poate să apară la câteva săptămâni sau mai mult după ultima administrare de temozolomidă.

Tumori maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancer secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ.

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Se recomandă profilaxia antiemetică înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și este în mod expres recomandată pe durata fazei de monoterapie.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestă prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator:

NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. În Ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care NAN $> 1,5 \times 10^9/l$, iar numărul de trombocite $> 100 \times 10^9/l$. Dacă NAN scade $< 1,0 \times 10^9/l$ sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/l$, în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 și 200 mg/m^2 . Doza minimă recomandată este de 100 mg/m^2 .

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea de TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienții vârstnici (> 70 de ani)

Pacienții vârstnici par să fie supuși unui risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării de TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Lactoza

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un alt studiu de fază I, administrarea de TMZ asociat cu ranitidină nu a modificat mărimea absorbției temozolomidei sau expunerea la metabolitul activ monometiltriazenoimidazol carboxamidă (MTIC).

Administrarea de TMZ cu alimente a provocat o scădere de 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temodal nu trebuie să fie administrat concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice la populația de pacienți din cadrul studiilor clinice de Fază II, asocierea de dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H_2 sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Asocierea cu acid valproic a fost urmată de o scădere mică dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, de vreme ce TMZ nu parcurge metabolizare hepatică și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil ca substanța să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat 150 mg/m^2 TMZ, au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Temodal nu trebuie să fie administrat femeilor gravide. În cazul în care este necesară administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu aceasta sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive în cursul tratamentului și până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului, datorită riscului instalării sterilității ireversibile provocate de tratamentul cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Experiența clinică

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie. Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3-4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , <i>herpes simplex</i> , reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiință, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie ^f , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ^l
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice ^l , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

- ^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică
- ^b Include gastroenterită, gastroenterită virală
- ^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing
- ^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică
- ^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare
- ^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală
- ^g Include otalgie, disconfort auricular
- ^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal
- ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților
- ^j Include valori crescute ale testelor funcției hepatice, creștere a concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice
- ^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei
- [†] Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observată mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscută ca toxicitate de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent sau a monoterapiei au fost observate anomalii ale neutrofilelor de Grad 3 sau 4 inclusiv evenimente neutropenice la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat anomalii ale trombocitelor de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 au apărut la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar restabilirea a fost rapidă, de obicei, în una sau două săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări de mielosupresie cumulativă. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul la sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei pot crește riscul la infecții.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, la 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de neutrofile, iar la 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($NAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/l$), 9% comparativ cu 3%, la femei comparativ cu bărbații, în cazul primei cure de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recădere de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți cu diagnostic recent de glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre

cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală pe un ciclu de peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecție, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratamentul suportiv.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice - Alți agenți alchilanți, codul ATC: L01A X03

Mecanism de acțiune

Temozolomida este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă (MTIC). Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastoame multiforme nou diagnosticate

A fost randomizat un număr total de 573 pacienți, pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, începând cu prima până la ultima zi de RT timp de 42 zile (cu un maximum 49 zile). Aceasta a fost urmată de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 – 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții în brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata perioadei de asociere TMZ + RT.

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 puncte) au fost favorabile în cazul pacienților care au primit TMZ, față de cei cărora li s-a administrat procarbazină. Timpii medii până la progresie au variat între 0,7 - 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ față de procarbazină ($p = < 0,01 - 0,03$ în testul rank log).

Astrocitom anaplazic recurent

Într-un studiu multicentric, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplazic la prima recădere, %SPB median la 6 luni a fost de 46%. SPB mediu a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) $n=162$. La 43 pacienți s-a raportat boală stabilă. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente în populația ITT, a fost de 44%, cu o mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie. Pentru populația evaluată histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom de trunchi cerebral recurent sau astrocitom de grad înalt recurent, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic TMZ este hidrolizat spontan, în principal în metaboliți activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ and N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, $t_{1/2}$ al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la numai 20 minute după administrarea dozei (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (10% până la 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele legate în proporție mare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește

nemodificată în urina din 24 de ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați. Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ la grupe de populații speciale de pacienți a evidențiat că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumat. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară spre moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii decât la adulți; totuși, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclu atât la copii, cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul digestiv iar, la doze mari, care au fost letale la 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția evenimentelor adverse asupra aparatului de reproducere la masculi și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrează în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile numărului de leucocite și trombocite determinate de doza de medicament par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o serie de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la inițierea tratamentului. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale Limfocitelor din Sângele Uman Periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

lactoză anhidră,
dioxid de siliciu coloidal,
amidonglicolat de sodiu tip A,
acid tartric,
acid stearic.

Învelișul capsulei:

gelatină,
dioxid de titan (E171),
laurilsulfat de sodiu,

indigo carmin (E132).

Cerneala de inscripționare:

shellac,
propilenglicol (E 1520),
apă purificată,
hidroxid de amoniu,
hidroxid de potasiu,
oxid negru de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Forma de prezentare în flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.
A se ține flaconul bine închis.

Forma de prezentare în plic

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Forma de prezentare în flacon

Flacoane din sticlă tip I brună, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, conținând 5 sau 20 capsule.
O cutie conține un flacon.

Forma de prezentare în plic

Plicurile sunt alcătuite din polietilenă cu densitate scăzută (stratul interior), aluminiu și tereftalat de polietilenă.
Fiecare plic conține o capsulă și este eliberat într-o cutie de carton.
Fiecare cutie de carton conține 5 sau 20 capsule, ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea sau mucoasele. Dacă Temodal vine în contact cu tegumentul sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și din abundență cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să țină capsulele departe de vederea și îndemâna copiilor, de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 ianuarie 1999
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 ianuarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 180 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă (temozolomide) 180 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 316,3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb și un capac portocaliu și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Pe capac este imprimat „Temodal“. Pe corp sunt imprimate „180 mg“, sigla Schering-Plough și două dungii.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temodal este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie
- copiilor începând de la vârsta de trei ani, adolescenților și pacienților adulți cu gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temodal trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temodal se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmat de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, 75 mg/m², zilnic, timp de 42 zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ vor fi decise săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate

hematologice și non-hematologice. Administrarea TMZ poate fi continuată pe durata fazei concomitente de 42 zile (până la 49 zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform Criteriilor de Toxicitate Comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

Toxicitate	Întrerupere temporară TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

a: Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când toate condițiile următoare sunt îndeplinite: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează pentru încă 6 cicluri de tratament în monoterapie. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 și zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza se crește la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitate. Reducerea dozelor sau întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie făcută conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, o hemogramă completă trebuie făcută în Ziua 22 (21 zile după prima doză de TMZ). Doza trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

Nivelul dozei	Doza de TMZ (mg/m^2 și zi)	Remarci
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: Nivelul dozelor TMZ sunt enumerate în Tabelul 2.

b: TMZ trebuie întrerupt dacă:

- nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină toxicitate
- același Grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei.

Pacienți adulți și copii cu vârsta mai mare de 3 ani cu gliome maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului (total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m², o dată pe zi, și este crescută la 200 mg/m² pe zi în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții în vârstă de 3 ani sau mai mult, TMZ trebuie utilizat numai în tratamentul gliomelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există disponibile date.

Pacienții cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală și la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea de TMZ la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil ca la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau orice grad de insuficiență renală să fie nevoie de o reducere a dozelor. Totuși este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârsta pacienților. Cu toate acestea, este posibil ca pacienții vârstnici (> 70 de ani) să aibă un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temodal capsule trebuie să fie administrat în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu se mai administrează o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 zile, au prezentat un risc particular de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, profilaxia se continuă până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în regimuri cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asociere cu dexametazonă sau alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

Leziunile hepatice, inclusiv insuficiența hepatică letală, au fost raportate la pacienții tratați cu TMZ (vezi pct. 4.8). Testele funcției hepatice inițiale trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului. În cazul apariției unor modificări, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de insuficiență hepatică letală înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă. La pacienții aflați în ciclul de tratament de 42 de zile funcția hepatică trebuie testată la jumătatea acestei perioade. Funcția hepatică trebuie evaluată la toți pacienții după fiecare ciclu de tratament. Pentru pacienții cu disfuncții semnificative ale funcției hepatice medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc privind continuarea tratamentului. Hepatotoxicitatea poate să apară la câteva săptămâni sau mai mult după ultima administrare de temozolomidă.

Tumori maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancer secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ.

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Se recomandă profilaxia antiemetică înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și este în mod expres recomandată pe durata fazei de monoterapie.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestă prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator:

NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. În Ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care NAN $> 1,5 \times 10^9/l$, iar numărul de trombocite $> 100 \times 10^9/l$. Dacă NAN scade $< 1,0 \times 10^9/l$ sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/l$, în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 și 200 mg/m^2 . Doza minimă recomandată este de 100 mg/m^2 .

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea de TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienții vârstnici (> 70 de ani)

Pacienții vârstnici par să fie supuși unui risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării de TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Lactoza

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un alt studiu de fază I, administrarea de TMZ asociat cu ranitidină nu a modificat mărimea absorbției temozolomidei sau expunerea la metabolitul activ monometiltriazenoimidazol carboxamidă (MTIC).

Administrarea de TMZ cu alimente a provocat o scădere de 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temodal nu trebuie să fie administrat concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice la populația de pacienți din cadrul studiilor clinice de Fază II, asocierea de dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H_2 sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Asocierea cu acid valproic a fost urmată de o scădere mică dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, de vreme ce TMZ nu parcurge metabolizare hepatică și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil ca substanța să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat 150 mg/m^2 TMZ, au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Temodal nu trebuie să fie administrat femeilor gravide. În cazul în care este necesară administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu aceasta sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive în cursul tratamentului și până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului, datorită riscului instalării sterilității ireversibile provocate de tratamentul cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Experiența clinică

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie. Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3-4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , <i>herpes simplex</i> , reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline
Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiință, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie ^f , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ^l
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice ^l , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

- ^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică
- ^b Include gastroenterită, gastroenterită virală
- ^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing
- ^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică
- ^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare
- ^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală
- ^g Include otalgie, disconfort auricular
- ^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal
- ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților
- ^j Include valori crescute ale testelor funcției hepatice, creștere a concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice
- ^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei
- [†] Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observată mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscută ca toxicitate de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent sau a monoterapiei au fost observate anomalii ale neutrofilelor de Grad 3 sau 4 inclusiv evenimente neutropenice la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat anomalii ale trombocitelor de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 au apărut la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar restabilirea a fost rapidă, de obicei, în una sau două săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări de mielosupresie cumulativă. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul la sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei pot crește riscul la infecții.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, la 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de neutrofile, iar la 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/\text{l}$), 9% comparativ cu 3%, la femei comparativ cu bărbații, în cazul primei cure de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recădere de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți cu diagnostic recent de glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre

cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală pe un ciclu de peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecție, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratamentul suportiv.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice - Alți agenți alchilanți, codul ATC: L01A X03

Mecanism de acțiune

Temozolomida este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă (MTIC). Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastoame multiforme nou diagnosticate

A fost randomizat un număr total de 573 pacienți, pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, începând cu prima până la ultima zi de RT timp de 42 zile (cu un maximum 49 zile). Aceasta a fost urmată de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 – 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții în brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata perioadei de asociere TMZ + RT.

TMZ a fost administrată ca terapie adjuvantă pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (Î 95% pentru RR=1,33 - 1,91) cu un log-rank $p < 0,0001$ în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea de supraviețuire 2 ani sau mai mult (26% vs 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Adăugarea concomitentă a TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu RT singură (Figura 1).

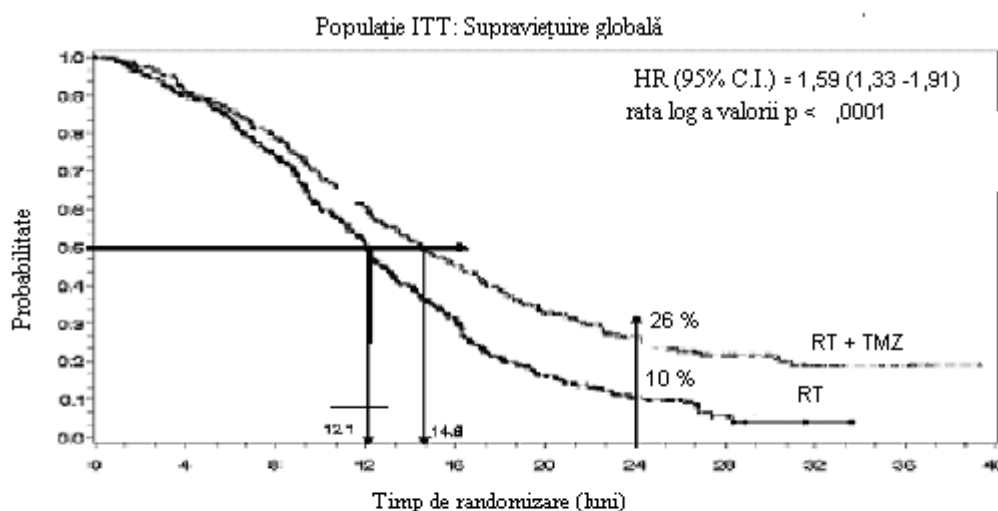


Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu stare generală precară (OMS SP=2, n=70), la care supraviețuirea globală și rata de progresie a bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși acești pacienți nu par a avea un risc crescut datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] ≥ 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice cu TMZ administrată oral. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie), iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ *versus* procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresie a bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, supraviețuirea medie fără progresia bolii a fost de 2,1 luni, iar supraviețuirea medie globală a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv (RRO) prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ, decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o SPB medie de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Supraviețuirea medie a fost de 7,34 pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în lotul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu lotul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 puncte) au fost favorabile în cazul pacienților care au primit TMZ, față de cei cărora li s-a administrat procarbazină. Timpii medii până la progresie au variat între 0,7 - 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ față de procarbazină ($p = < 0,01 - 0,03$ în testul rank log).

Astrocitom anaplastic recurent

Într-un studiu multicentric, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplastic la prima recădere, %SPB median la 6 luni a fost de 46%. SPB mediu a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) $n=162$. La 43 pacienți s-a raportat boală stabilă. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente în populația ITT, a fost de 44%, cu o mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie. Pentru populația evaluată histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom de trunchi cerebral recurent sau astrocitom de grad înalt recurent, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic TMZ este hidrolizat spontan, în principal în metaboliți activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ and N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, $t_{1/2}$ al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la numai 20 minute după administrarea dozei (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (10% până la 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele legate în proporție mare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește

nemodificată în urina din 24 de ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați. Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ la grupe de populații speciale de pacienți a evidențiat că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumat. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară spre moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii decât la adulți; totuși, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclu atât la copii, cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul digestiv iar, la doze mari, care au fost letale la 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția evenimentelor adverse asupra aparatului de reproducere la masculi și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile numărului de leucocite și trombocite determinate de doza de medicament par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o serie de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la inițierea tratamentului. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale Limfocitelor din Sângele Uman Periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

lactoză anhidră,
dioxid de siliciu coloidal,
amidonglicolat de sodiu tip A,
acid tartric,
acid stearic.

Învelișul capsulei:

gelatină,
dioxid de titan (E171),
laurilsulfat de sodiu,

oxid galben de fer (E172),
oxid roșu de fer (E172).

Cerneala de inscripționare:

shellac,
propilenglicol (E 1520),
apă purificată,
hidroxid de amoniu,
hidroxid de potasiu,
oxid negru de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Forma de prezentare în flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.
A se ține flaconul bine închis.

Forma de prezentare în plic

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Forma de prezentare în flacon

Flacoane din sticlă tip I brună, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, conținând 5 sau 20 capsule.
O cutie conține un flacon.

Forma de prezentare în plic

Plicurile sunt alcătuite din polietilenă cu densitate scăzută (stratul interior), aluminiu și tereftalat de polietilenă.

Fiecare plic conține o capsulă și este eliberat într-o cutie de carton.

Fiecare cutie de carton conține 5 sau 20 capsule, ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea sau mucoasele. Dacă Temodal vine în contact cu tegumentul sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și din abundență cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să țină capsulele departe de vederea și îndemâna copiilor, de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 ianuarie 1999
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 ianuarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 250 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă (temozolomide) 250 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 154,3 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp și capac opace, albe și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Pe capac este imprimat „Temodal“. Pe corp sunt imprimate „250 mg“, sigla Schering-Plough și două dungii.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temodal este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie
- copiilor începând de la vârsta de trei ani, adolescenților și pacienților adulți cu gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temodal trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temodal se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmat de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, 75 mg/m², zilnic, timp de 42 zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ vor fi decise săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate

hematologice și non-hematologice. Administrarea TMZ poate fi continuată pe durata fazei concomitente de 42 zile (până la 49 zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform Criteriilor de Toxicitate Comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

<i>Tabel 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ</i>		
Toxicitate	Întrerupere temporară TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

a: Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când toate condițiile următoare sunt îndeplinite: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează pentru încă 6 cicluri de tratament în monoterapie. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 și zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza se crește la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitate. Reducerea dozelor sau întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie făcută conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, o hemogramă completă trebuie făcută în Ziua 22 (21 zile după prima doză de TMZ). Doza trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

<i>Tabel 2. Nivelul dozelor de TMZ în faza de monoterapie</i>		
Nivelul dozei	Doza de TMZ (mg/m^2 și zi)	Remarci
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: Nivelul dozelor TMZ sunt enumerate în Tabelul 2.

b: TMZ trebuie întrerupt dacă:

- nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină toxicitate
- același Grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei.

Pacienți adulți și copii cu vârsta mai mare de 3 ani cu glioame maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului (total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m², o dată pe zi, și este crescută la 200 mg/m² pe zi în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții în vârstă de 3 ani sau mai mult, TMZ trebuie utilizat numai în tratamentul glioamelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există disponibile date.

Pacienții cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală și la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea de TMZ la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil ca la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau orice grad de insuficiență renală să fie nevoie de o reducere a dozelor. Totuși este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârsta pacienților. Cu toate acestea, este posibil ca pacienții vârstnici (> 70 de ani) să aibă un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temodal capsule trebuie să fie administrat în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu se mai administrează o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 zile, au prezentat un risc particular de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, profilaxia se continuă până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în regimuri cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asociere cu dexametazonă sau alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

Leziunile hepatice, inclusiv insuficiența hepatică letală, au fost raportate la pacienții tratați cu TMZ (vezi pct. 4.8). Testele funcției hepatice inițiale trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului. În cazul apariției unor modificări, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de insuficiență hepatică letală înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă. La pacienții aflați în ciclul de tratament de 42 de zile funcția hepatică trebuie testată la jumătatea acestei perioade. Funcția hepatică trebuie evaluată la toți pacienții după fiecare ciclu de tratament. Pentru pacienții cu disfuncții semnificative ale funcției hepatice medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc privind continuarea tratamentului. Hepatotoxicitatea poate să apară la câteva săptămâni sau mai mult după ultima administrare de temozolomidă.

Tumori maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancer secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ.

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Se recomandă profilaxia antiemetică înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și este în mod expres recomandată pe durata fazei de monoterapie.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestă prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator:

NAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. În Ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care NAN $> 1,5 \times 10^9/l$, iar numărul de trombocite $> 100 \times 10^9/l$. Dacă NAN scade $< 1,0 \times 10^9/l$ sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/l$, în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 și 200 mg/m^2 . Doza minimă recomandată este de 100 mg/m^2 .

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea de TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienții vârstnici (> 70 de ani)

Pacienții vârstnici par să fie supuși unui risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării de TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Lactoza

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un alt studiu de fază I, administrarea de TMZ asociat cu ranitidină nu a modificat mărimea absorbției temozolomidei sau expunerea la metabolitul activ monometiltriazenoimidazol carboxamidă (MTIC).

Administrarea de TMZ cu alimente a provocat o scădere de 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temodal nu trebuie să fie administrat concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice la populația de pacienți din cadrul studiilor clinice de Fază II, asocierea de dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H_2 sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Asocierea cu acid valproic a fost urmată de o scădere mică dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, de vreme ce TMZ nu parcurge metabolizare hepatică și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil ca substanța să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat 150 mg/m^2 TMZ, au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Temodal nu trebuie să fie administrat femeilor gravide. În cazul în care este necesară administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu aceasta sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive în cursul tratamentului și până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului, datorită riscului instalării sterilității ireversibile provocate de tratamentul cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Experiența clinică

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie. Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3-4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă</i>	
Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , <i>herpes simplex</i> , reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline
Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiență, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie ^f , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ^l
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice ^l , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatiche a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

- ^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică
- ^b Include gastroenterită, gastroenterită virală
- ^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing
- ^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică
- ^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare
- ^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală
- ^g Include otalgie, disconfort auricular
- ^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal
- ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților
- ^j Include valori crescute ale testelor funcției hepatice, creștere a concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice
- ^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei
- [†] Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observată mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscută ca toxicitate de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent sau a monoterapiei au fost observate anomalii ale neutrofilelor de Grad 3 sau 4 inclusiv evenimente neutropenice la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat anomalii ale trombocitelor de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 au apărut la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar restabilirea a fost rapidă, de obicei, în una sau două săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări de mielosupresie cumulativă. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul la sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei pot crește riscul la infecții.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, la 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de neutrofile, iar la 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($NAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/l$), 9% comparativ cu 3%, la femei comparativ cu bărbații, în cazul primei cure de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recădere de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți cu diagnostic recent de glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre

cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală pe un ciclu de peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecție, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratamentul suportiv.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice - Alți agenți alchilanți, codul ATC: L01A X03

Mecanism de acțiune

Temozolomida este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă (MTIC). Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastoame multiforme nou diagnosticate

A fost randomizat un număr total de 573 pacienți, pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, începând cu prima până la ultima zi de RT timp de 42 zile (cu un maximum 49 zile). Aceasta a fost urmată de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 – 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții în brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata perioadei de asociere TMZ + RT.

TMZ a fost administrată ca terapie adjuvantă pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (Î 95% pentru RR=1,33 - 1,91) cu un log-rank $p < 0,0001$ în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea de supraviețuire 2 ani sau mai mult (26% vs 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Adăugarea concomitentă a TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu RT singură (Figura 1).

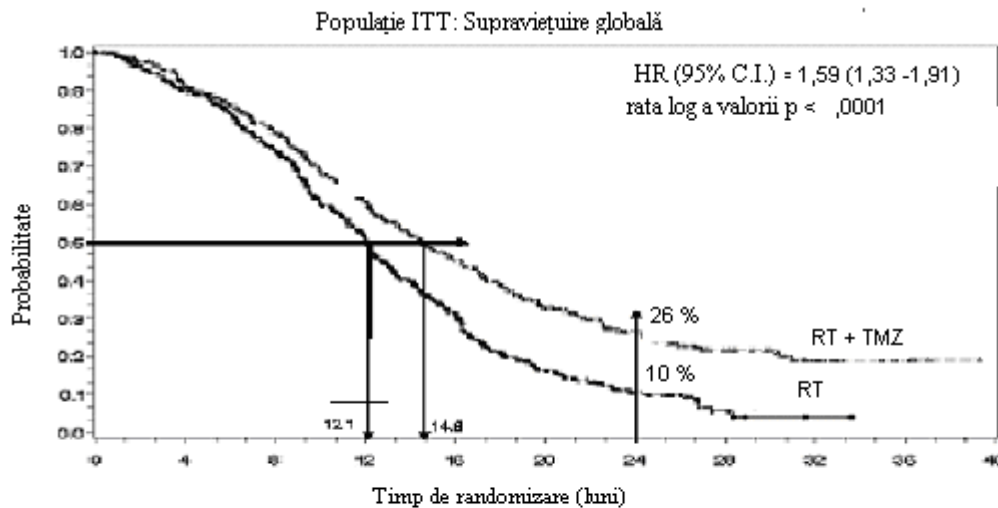


Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu stare generală precară (OMS SP=2, $n=70$), la care supraviețuirea globală și rata de progresie a bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși acești pacienți nu par a avea un risc crescut datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] ≥ 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice cu TMZ administrată oral. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie), iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ *versus* procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresie a bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, supraviețuirea medie fără progresia bolii a fost de 2,1 luni, iar supraviețuirea medie globală a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv (RRO) prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ, decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o SPB medie de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Supraviețuirea medie a fost de 7,34 pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în lotul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu lotul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 puncte) au fost favorabile în cazul pacienților care au primit TMZ, față de cei cărora li s-a administrat procarbazină. Timpii medii până la progresie au variat între 0,7 - 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ față de procarbazină ($p = < 0,01 - 0,03$ în testul rank log).

Astrocitom anaplastic recurent

Într-un studiu multicentric, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplastic la prima recădere, %SPB median la 6 luni a fost de 46%. SPB mediu a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) $n=162$. La 43 pacienți s-a raportat boală stabilă. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente în populația ITT, a fost de 44%, cu o mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie. Pentru populația evaluată histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom de trunchi cerebral recurent sau astrocitom de grad înalt recurent, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic TMZ este hidrolizat spontan, în principal în metaboliți activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ and N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, $t_{1/2}$ al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la numai 20 minute după administrarea dozei (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (10% până la 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele legate în proporție mare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește

nemodificată în urina din 24 de ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați. Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ la grupe de populații speciale de pacienți a evidențiat că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumător. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară spre moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii decât la adulți; totuși, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclu atât la copii, cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul digestiv iar, la doze mari, care au fost letale la 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția evenimentelor adverse asupra aparatului de reproducere la masculi și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile numărului de leucocite și trombocite determinate de doza de medicament par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o serie de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la inițierea tratamentului. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale Limfocitelor din Sângele Uman Periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

lactoză anhidră,
dioxid de siliciu coloidal,
amidonglicolat de sodiu tip A,
acid tartric,
acid stearic.

Învelișul capsulei:

gelatină,
dioxid de titan (E171),
laurilsulfat de sodiu.

Cerneala de inscripționare:

shellac,
propilenglicol (E 1520),
apă purificată,
hidroxid de amoniu,
hidroxid de potasiu,
oxid negru de fer (E172).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Forma de prezentare în flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.
A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.
A se ține flaconul bine închis.

Forma de prezentare în plic

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Forma de prezentare în flacon

Flacoane din sticlă tip I brună, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii, conținând 5 sau 20 capsule.
O cutie conține un flacon.

Forma de prezentare în plic

Plicurile sunt alcătuite din polietilenă cu densitate scăzută (stratul interior), aluminiu și tereftalat de polietilenă.

Fiecare plic conține o capsulă și este eliberat într-o cutie de carton.
Fiecare cutie de carton conține 5 sau 20 capsule, ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea sau mucoasele. Dacă Temodal vine în contact cu tegumentul sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și din abundență cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să țină capsulele departe de vederea și îndemâna copiilor, de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 ianuarie 1999
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 ianuarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține temozolomidă 100 mg.

După reconstituire, 1 ml soluție perfuzabilă conține temozolomidă 2,5 mg.

Excipient(ti) cu efect cunoscut:

Fiecare flacon conține sodiu 55,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere de culoare albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temodal este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie
- copiilor începând de la vârsta de trei ani, adolescenților și pacienților adulți cu gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temodal trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temodal se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmat de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează în doză de 75 mg/m^2 , zilnic, timp de 42 zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ vor fi decise săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică. Administrarea TMZ poate fi continuată pe durata fazei concomitente de 42 zile (până la 49 zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform Criteriilor de Toxicitate Comune (CTC) \leq Grad 1 (excepționând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

Toxicitate	Întrerupere temporară TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

a: Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când toate condițiile următoare sunt îndeplinite: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează pentru încă 6 cicluri de tratament în monoterapie. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 și zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza se crește la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (excepționând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitate. Reducerea dozelor sau întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie făcută conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, o hemogramă completă trebuie făcută în Ziua 22 (21 zile după prima doză de TMZ). Doza trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

Nivelul dozei	Doza de TMZ (mg/m^2 și zi)	Remarci
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

<i>Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie</i>		
Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	< 50 x 10 ⁹ /l	Vezi adnotarea b
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

a: Nivelul dozelor TMZ sunt enumerate în Tabelul 2.

b: TMZ trebuie întrerupt dacă:

- nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină toxicitate
- același Grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei.

Pacienți adulți și copii cu vârsta mai mare de 3 ani cu gliome maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului (total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m², o dată pe zi, și este crescută la 200 mg/m² pe zi în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții în vârstă de 3 ani sau mai mult, TMZ trebuie utilizat numai în tratamentul gliomelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există disponibile date.

Pacienții cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală și la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea de TMZ la pacienții cu insuficiența hepatică severă (clasa C Child) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil ca la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau orice grad de insuficiență renală să fie nevoie de o reducere a dozelor. Totuși este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârsta pacienților. Cu toate acestea, este posibil ca pacienții vârstnici (> 70 de ani) să aibă un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă trebuie administrat **numai în perfuzie intravenoasă**. Nu trebuie utilizate alte căi de administrare cum ar fi calea intratecală, intramusculară sau subcutanată. Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă poate fi administrat prin aceeași linie venoasă cu soluția injectabilă de clorură de sodiu 0,9%. Este incompatibil cu soluții de dextroză.

Doza corespunzătoare de TMZ trebuie perfuzată intravenos într-o perioadă de 90 de minute, utilizând o pompă pentru administrare.

Similar altor medicamente chimioterapice, se recomandă atenție sporită pentru a evita extravazarea. La pacienții care au primit Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă au fost raportate reacții adverse la locul de administrare, care au fost în general ușoare și de scurtă durată. Studiile non-clinice nu au demonstrat afectare tisulară permanentă (vezi pct. 4.8 și 5.3).

Temodal este disponibil și sub formă de capsule (pentru administrare orală). Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă, administrat în perfuzie intravenoasă cu durată de peste 90 de minute, este bioechivalent cu formularea sub formă de capsule (vezi pct. 5.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 zile, au prezentat un risc particular de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, profilaxia se continuă până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în regimuri cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asociere cu dexametazonă sau alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

Leziunile hepatice, inclusiv insuficiența hepatică letală, au fost raportate la pacienții tratați cu TMZ (vezi pct. 4.8). Testele funcției hepatice inițiale trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului. În

cazul apariției unor modificări, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de insuficiență hepatică letală înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă. La pacienții aflați în ciclul de tratament de 42 de zile funcția hepatică trebuie testată la jumătatea acestei perioade. Funcția hepatică trebuie evaluată la toți pacienții după fiecare ciclu de tratament. Pentru pacienții cu disfuncții semnificative ale funcției hepatice medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc privind continuarea tratamentului. Hepatotoxicitatea poate să apară la câteva săptămâni sau mai mult după ultima administrare de temozolomidă.

Tumori maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancere secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ. Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ.

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Se recomandă profilaxia antiemetică înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și este în mod expres recomandată pe durata fazei de monoterapie.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestă prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. În Ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care $\text{NAN} > 1,5 \times 10^9/\text{l}$, iar numărul de trombocite $> 100 \times 10^9/\text{l}$. Dacă NAN scade $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de trombocite este $< 50 \times 10^9/\text{l}$, în cursul oricărui dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ și $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. Doza minimă recomandată este de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea de TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienții vârstnici (> 70 de ani)

Pacienții vârstnici par să fie supuși unui risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării de TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.6).

Sodiu

Acest medicament conține 55,2 mg sodiu per flacon, echivalent cu 2,8% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult. Aceasta trebuie luată în considerare la pacienții care urmează o dietă hiposodată strictă.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un alt studiu de fază I, administrarea de TMZ asociat cu ranitidină nu a modificat mărimea absorbției temozolomidei sau expunerea la metabolitul activ monometiltriazenoimidazol carboxamidă (MTIC).

Pe baza unei analize farmacocinetice la populația de pacienți din cadrul studiilor clinice de Fază II, asocierea de dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H₂ sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Asocierea cu acid valproic a fost urmată de o scădere mică dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, de vreme ce TMZ nu parcurge metabolizare hepatică și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil ca substanța să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct.5.2).

Utilizarea de TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat 150 mg/m² TMZ, au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Temodal nu trebuie să fie administrat femeilor gravide. În cazul în care este necesară administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu aceasta sunt sfătuiți să utilizeze metode contraceptive în cursul tratamentului și până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului, datorită riscului instalării sterilității ireversibile provocate de tratamentul cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Experiența clinică cu capsule

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie. Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3-4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă</i>	
Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , <i>herpes simplex</i> , reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiență, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare

<i>Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă</i>	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie ^f , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică ^f , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ⁱ
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice ^j , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

- ^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică
- ^b Include gastroenterită, gastroenterită virală
- ^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing
- ^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică
- ^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare
- ^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală
- ^g Include otalgie, disconfort auricular
- ^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal
- ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților
- ^j Include valori crescute ale testelor funcției hepatice, creștere a concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice
- ^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei
- [†] Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observată mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscută ca toxicitate de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent sau a monoterapiei au fost observate anomalii ale neutrofilelor de Grad 3 sau 4 inclusiv evenimente neutropenice la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat anomalii ale trombocitelor de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 au apărut la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar restabilirea a fost rapidă, de obicei, în una sau două săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări de mielosupresie cumulativă. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul la sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei pot crește riscul la infecții.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, la 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de neutrofile, iar la 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/\text{l}$), 9% comparativ cu 3%, la femei comparativ cu bărbații, în cazul primei cure de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recădere de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți cu diagnostic recent de glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre

cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Experiența clinică cu administrarea i.v.

Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă asigură o doză TMZ și o expunere atât la TMZ cât și la metabolitul activ MTIC echivalente cu cele ale Temodal capsule (vezi pct. 5.2). Reacțiile adverse raportate în cele două studii cu formularea intravenoasă (n=35), dar nu și în studiile care utilizează capsule, au fost reacții la nivelul locului de administrare: durere, iritație, prurit, căldură locală, edem, eritem și hematom.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală pe un ciclu de peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecție, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratamentul suportiv.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antineoplazice - Alți agenți alchilanți, codul ATC: L01A X03

Mecanism de acțiune

Temozolomida este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă (MTIC). Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastoame multiforme nou diagnosticate

A fost randomizat un număr total de 573 pacienți, pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, începând cu prima până la ultima zi de RT timp de 42 zile (cu un maximum 49 zile). Aceasta a fost urmată de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 – 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții în brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata perioadei de asociere TMZ + RT.

TMZ a fost administrată ca terapie adjuvantă pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (ÎI 95% pentru RR=1,33 - 1,91) cu un log-rank p<0,0001 în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea de supraviețuire 2 ani sau mai mult (26% vs 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Adăugarea concomitentă a TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu RT singură (Figura 1).

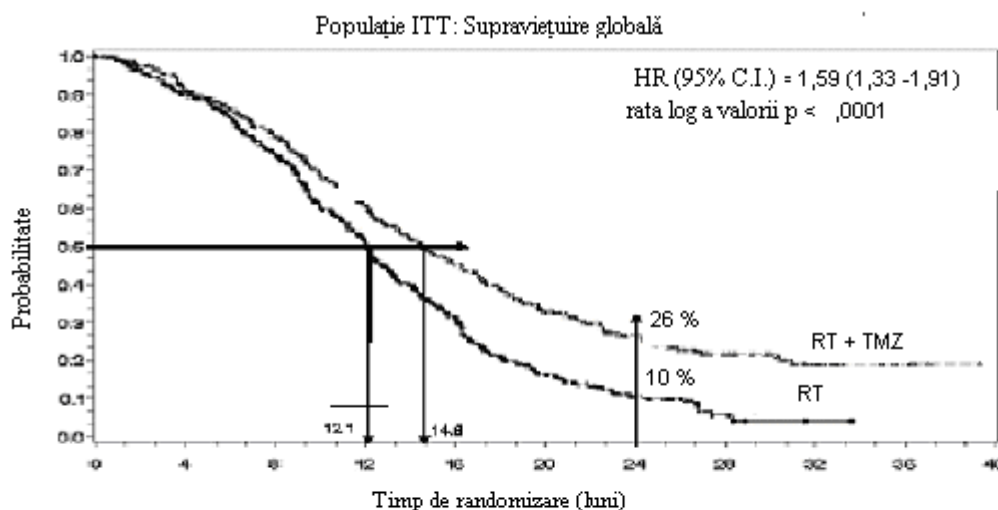


Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu stare generală precară (OMS SP=2, n=70), la care supraviețuirea globală și rata de progresie a bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși acești pacienți nu par a avea un risc crescut datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] \geq 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice cu TMZ administrată oral. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie), iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ *versus* procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresie a bolii (SPB), aprecierea fiind

făcută prin IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, supraviețuirea medie fără progresia bolii a fost de 2,1 luni, iar supraviețuirea medie globală a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv (RRO) prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ, decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o SPB medie de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Supraviețuirea medie a fost de 7,34 pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în lotul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu lotul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 puncte) au fost favorabile în cazul pacienților care au primit TMZ, față de cei cărora li s-a administrat procarbazină. Timpii medii până la progresie au variat între 0,7 - 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ față de procarbazină ($p = < 0,01 - 0,03$ în testul rank log).

Astrocitom anaplazic recurent

Într-un studiu multicentric, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplazic la prima recădere, %SPB median la 6 luni a fost de 46%. SPB mediu a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii generale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) $n=162$. La 43 pacienți s-a raportat boală stabilă. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente în populația ITT, a fost de 44%, cu o mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie. Pentru populația evaluată histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom de trunchi cerebral recurent sau astrocitom de grad înalt recurent, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic TMZ este hidrolizat spontan, în principal în metaboliți activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un intermediar cunoscut în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ and N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este $\sim 2,4\%$ și, respectiv 23%. *In vivo*, $t_{1/2}$ al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Într-un studiu de bioechivalență deschis, încrucișat al farmacocineticii TMZ administrate oral și intravenos la pacienți cu tumori maligne primare ale SNC, Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă administrat în decursul a 90 de minute a fost bioechivalent în ce privește C_{max} și ASC pentru TMZ și MTIC cu Temodal capsule, administrat în doză de 150 mg/m². Valorile medii ale C_{max} pentru TMZ și MTIC au fost 7,4 $\mu\text{g/ml}$ și respectiv 320 ng/ml în urma perfuziei intravenoase cu durată de 90 minute. Valorile medii ale ASC ($0 \rightarrow \infty$) pentru TMZ și MTIC au fost 25 $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ respectiv 1004 ng $\cdot\text{h/ml}$.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la numai 20 minute după administrarea dozei (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ^{14}C , excreția fecală medie a ^{14}C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (10% până la 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele legate în proporție mare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică ($t_{1/2}$) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ^{14}C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește nemodificată în urina din 24 de ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamid (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați. Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ la grupe de populații speciale de pacienți a evidențiat că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumat. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară spre moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii decât la adulți; totuși, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m^2 și pe ciclul atât la copii, cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul digestiv iar, la doze mari, care au fost letale la 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția evenimentelor adverse asupra aparatului de reproducere la masculi și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile numărului de leucocite și trombocite determinate de doza de medicament par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o serie de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în

primele 3 luni de la inițierea tratamentului. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale Limfocitelor din Sângele Uman Periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

Formularea intravenoasă a determinat iritație locală la locul injectării atât la iepure cât și la șobolan. Irritația a fost tranzitorie și nu a fost asociată cu afectare tisulară de durată.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Manitol (E421)

Treonină

Polisorbat 80

Citrat de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Deoarece nu există studii de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon închis: 4 ani

Soluția reconstituită:

După reconstituire, stabilitatea fizică și chimică în utilizare a fost demonstrată pentru 14 ore la 25°C, incluzând timpul de perfuzare.

Din punct de vedere microbiologic, produsul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat timpul și condițiile de păstrare pentru utilizare, înainte de utilizare, sunt în responsabilitatea utilizatorului și în mod normal nu trebuie să depășească o perioadă mai mare de 24 de ore la temperatura de 2-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea soluției a fost efectuată în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°-8°C).

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului reconstituit, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă transparentă de tip I, închis cu dop de cauciuc bromobutlic și sigiliu de aluminiu cu margine care se ridică, de culoare portocalie. Fiecare flacon conține TMZ 100 mg.

Temodal 2,5 mg/ml este ambalat în cutii cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Se recomandă prudență în manipularea Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă. Este necesară utilizarea mănușilor și a tehnicilor aseptice. Dacă Temodal 2,5 mg/ml vine în contact cu tegumentul sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și din abundență cu apă și săpun.

Fiecare flacon trebuie reconstituit cu 41 ml apă pentru preparate injectabile. Soluția care rezultă conține 2,5 mg/ml TMZ. Flacoanele trebuie răsucite ușor și nu trebuie agitate. Soluția trebuie inspectată vizual, iar flacoanele care conțin particule vizibile nu trebuie utilizate. În funcție de doză totală prescrisă, trebuie extras un volum de până la 40 ml soluție reconstituită și transferat într-o pungă goală de perfuzie cu capacitatea de 250 ml (din PVC sau poliolefină). Tubul pompei trebuie atașat la pungă, eliberat și apoi acoperit. Temodal 2,5 mg/ml trebuie administrat **numai** în perfuzie intravenoasă cu durată de 90 de minute.

Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă poate fi administrat prin aceeași linie venoasă cu soluția injectabilă de clorură de sodiu 0,9%. Este incompatibil cu soluții de dextroză.

Deoarece nu există informații suplimentare, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și nu trebuie perfuzat simultan prin aceeași linie de perfuzie.

Acest medicament este numai pentru administrare unică. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/023

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 26 ianuarie 1999
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 26 ianuarie 2009

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE
PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 1 FLACON CU 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 5 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/001 (5 capsule)

EU/1/98/096/002 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 1 FLACON CU 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 20 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. Dacă o capsulă este deteriorată, evitați contactul conținutului ei cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/003 (5 capsule)

EU/1/98/096/004 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 1 FLACON CU 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 100 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/005 (5 capsule)

EU/1/98/096/006 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 1 FLACON CU 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 140 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 140 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 140 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/009 (5 capsule)

EU/1/98/096/010 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 140 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 1 FLACON CU 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 180 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 180 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/011 (5 capsule)

EU/1/98/096/012 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 1 FLACON CU 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 250 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 250 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDERA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/007 (5 capsule)

EU/1/98/096/008 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA PENTRU FLACONUL CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 5 mg capsule
temozolomidă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule
20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA PENTRU FLACONUL CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 20 mg capsule
temozolomidă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule
20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA PENTRU FLACONUL CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 100 mg capsule
temozolomidă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule
20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA PENTRU FLACONUL CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 140 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 140 mg capsule
temozolomidă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule
20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA PENTRU FLACONUL CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 180 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 180 mg capsule
temozolomidă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule
20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA PENTRU FLACONUL CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 250 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 250 mg capsule
temozolomidă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule
20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 5 mg AMBALATE INDIVIDUAL ÎN PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 5 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule în plicuri
20 capsule în plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/024 (5 capsule)
EU/1/98/096/025 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 20 mg AMBALATE INDIVIDUAL ÎN PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 20 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule în plicuri
20 capsule în plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/013 (5 capsule)
EU/1/98/096/014 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 100 mg AMBALATE INDIVIDUAL ÎN PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 100 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule în plicuri
20 capsule în plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/015 (5 capsule)
EU/1/98/096/016 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 140 mg AMBALATE INDIVIDUAL ÎN PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 140 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 140 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule în plicuri
20 capsule în plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/017 (5 capsule)
EU/1/98/096/018 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 140 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 180 mg AMBALATE INDIVIDUAL ÎN PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 180 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule în plicuri
20 capsule în plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/019 (5 capsule)
EU/1/98/096/020 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CARE CONȚINE 5 SAU 20 CAPSULE DE TEMODAL 250 mg AMBALATE INDIVIDUAL ÎN PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 250 mg capsule
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule în plicuri
20 capsule în plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/021 (5 capsule)
EU/1/98/096/022 (20 capsule)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temodal 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC CARE CONȚINE 1 CAPSULĂ DE TEMODAL 5 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 5 mg capsule
temozolomide
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC CARE CONȚINE 1 CAPSULĂ DE TEMODAL 20 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 20 mg capsule
temozolomide
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC CARE CONȚINE 1 CAPSULĂ DE TEMODAL 100 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 100 mg capsule
temozolomide
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC CARE CONȚINE 1 CAPSULĂ DE TEMODAL 140 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 140 mg capsule
temozolomide
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC CARE CONȚINE 1 CAPSULĂ DE TEMODAL 180 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 180 mg capsule
temozolomide
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

PLIC CARE CONȚINE 1 CAPSULĂ DE TEMODAL 250 mg

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temodal 250 mg capsule
temozolomide
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIA DE CARTON****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține temozolomidă 100 mg.
După reconstituire, 1 ml soluție perfuzabilă conține temozolomidă 2,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: manitol (E421), treonină, polisorbat 80, citrat de sodiu și acid clorhidric concentrat pentru ajustarea pH-ului.
Pentru cantitatea de sodiu, citiți prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
1 flacon a 100 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Doar pentru administrare intravenoasă.
Doar pentru utilizare unică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic
Evitați contactul cu tegumentul, ochii sau nasul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

După reconstituire, utilizați soluția în 14 ore la 25°C, incluzând perioada de perfuzie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/023

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă
temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține temozolomidă 100 mg.
După reconstituire, 1 ml soluție perfuzabilă conține 2,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Manitol (E421), treonină, polisorbat 80, citrat de sodiu și acid clorhidric.
Pentru cantitatea de sodiu, citiți prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru soluție perfuzabilă
100 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Doar pentru administrare intravenoasă, doar pentru utilizare unică.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Evitați contactul cu tegumentul, ochii, nasul.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

După reconstituire: 14 ore la 25°C, incluzând perioada de perfuzie.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

A se elimina în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/98/096/023

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Temodal 5 mg capsule
Temodal 20 mg capsule
Temodal 100 mg capsule
Temodal 140 mg capsule
Temodal 180 mg capsule
Temodal 250 mg capsule
temozolomidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Temodal și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Temodal
3. Cum să luați Temodal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Temodal
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Temodal și pentru ce se utilizează

Temodal conține un medicament denumit temozolomidă. Acest medicament este o substanță antitumorală.

Temodal este utilizat pentru tratamentul formelor specifice de tumori cerebrale:

- la adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat. Temodal este utilizat inițial în asociere cu radioterapia (faza de administrare concomitentă a tratamentului) și ulterior ca monoterapie (faza de monoterapie a tratamentului).
- la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste și la pacienți adulți cu gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic. Temodal este utilizat în aceste tumori, dacă au recidivat sau au progresat după terapia standard.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Temodal

Nu luați Temodal

- dacă sunteți alergic la temozolomidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).
- dacă ați prezentat reacții alergice la dacarbazină (un medicament anticanceros uneori denumit DTIC). Semnele de reacție alergică includ senzație de mâncărime a pielii, senzație de lipsă de aer sau respirație șuierătoare, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului.
- dacă numărul anumitor tipuri de celule sanguine este redus sever (mielosupresie) cum ar fi numărul celulelor albe și al trombocitelor. Aceste celule sanguine sunt importante în lupta împotriva infecțiilor și pentru coagularea normală a sângelui. Înainte de începerea

tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge pentru a fi sigur că aveți un număr suficient din aceste celule.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Temodal, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale,

- deoarece trebuie să fiți supravegheat îndeaproape pentru a detecta apariția unei forme severe de infecție a plămânilor denumită pneumonie cu *Pneumocystisi jirovecii* (PPC). Dacă sunteți un pacient recent diagnosticat (cu glioblastom multiform) este posibil să primiți Temodal în regimul terapeutic de 42 zile, în asociere cu radioterapie. În acest caz, medicul dumneavoastră vă va prescrie și medicamente pentru prevenirea apariției acestei forme de pneumonie (PPC).
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru se datorează faptului că Temodal poate determina ca hepatita B să devină din nou activă, în unele cazuri putând fi letală. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru identificarea semnelor acestei infecții.
- dacă aveți număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie), de globule albe și trombocite sau aveți tulburări de coagulare sanguină înaintea inițierii sau în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza de medicament, să întrerupă, să oprească sau să schimbe tratamentul. De asemenea, puteți avea nevoie de un alt tratament. În unele cazuri, poate fi necesară întreruperea definitivă a tratamentului cu Temodal. Pentru urmărirea reacțiilor adverse ale Temodal asupra celulelor sanguine, vi se vor efectua frecvent teste sanguine în timpul tratamentului.
- deoarece este posibil să aveți un risc mic de alte modificări ale celulelor sângelui, inclusiv leucemie.
- dacă aveți greață (senzație de rău la stomac) și/sau vărsături care sunt frecvent asociate cu administrarea Temodal (vezi pct. 4), medicul vă poate prescrie un medicament (un antiemetic) pentru a vă ajuta să preveniți vărsăturile. Dacă vărsați frecvent înaintea sau în timpul tratamentului cereți sfatul medicului dumneavoastră cu privire la momentul cel mai potrivit pentru administrarea Temodal pentru a preveni vărsăturile. Dacă vărsați după ce ați administrat o doză, nu luați o a doua doză de Temodal în aceeași zi.
- dacă faceți febră sau apar semnele unei infecții, luați legătura de urgență cu medicul dumneavoastră.
- dacă aveți vârsta mai mare de 70 de ani, puteți fi mai predispus la infecții, lovituri sau sângerări.
- dacă aveți probleme hepatice sau renale, poate fi necesar să vi se modifice doza de Temodal.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta mai mică de 3 ani deoarece nu a fost încă studiat. Există informație limitată în cazul pacienților cu vârsta mai mare de 3 ani care au primit Temodal.

Temodal împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece nu trebuie să urmați tratament cu Temodal în timpul sarcinii decât dacă acesta este clar recomandat de către medicul dumneavoastră.

Atât femeile, cât și bărbații trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Temodal (vezi, de asemenea, mai jos „Fertilitatea masculină”).

Trebuie să opriți alăptarea în timp ce utilizați Temodal.

Fertilitatea masculină

Temodal poate determina infertilitate permanentă. Pacienții bărbați trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă și sunt sfătuiți să nu conceapă un copil timp de până la 6 luni după întreruperea definitivă a tratamentului. Se recomandă consiliere medicală cu privire la posibilitatea conservării spermei înainte de începerea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Temodal vă poate face să vă simțiți obosit/ă sau somnolent/ă. În acest caz, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu observați cum vă afectează acest medicament (vezi pct. 4).

Temodal conține lactoză

Acest medicament conține lactoză (o formă de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să-l întrebați înainte de a lua acest medicament.

Temodal conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Temodal

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza și durata tratamentului

Medicul decide doza de Temodal. Aceasta este stabilită în funcție de dimensiunea (înălțimea și greutatea) dumneavoastră corporală, dacă aveți o tumoră care a recidivat și de eventuala chimioterapie la care ați fost supus anterior.

Pentru a evita sau a controla simptomele de greață și vărsăturile, medicul vă poate recomanda administrarea unor alte medicamente (antiemetice) înainte și/sau după administrarea de Temodal.

Pacienți cu glioblastom multiform nou diagnosticat:

Dacă sunteți un pacient nou diagnosticat, tratamentul se va efectua în 2 faze:

- inițial tratamentul concomitent cu radioterapie (faza de administrare concomitentă)
- urmată de tratamentul doar cu Temodal (faza de monoterapie).

În timpul fazei de administrare concomitentă, medicul dumneavoastră vă va prescrie la începerea tratamentului o doză de Temodal de 75 mg/m² (doza normală). Veți lua această doză în fiecare zi timp de 42 zile (până la 49 zile) în asociere cu radioterapie. În funcție de numărul celulelor dumneavoastră sanguine și de cum tolerați medicamentul pe perioada fazei de administrare concomitentă, administrarea dozei de Temodal poate fi amânată sau întreruptă definitiv.

În momentul finalizării radioterapiei, se întrerupe tratamentul timp de 4 săptămâni, pentru a permite organismului dumneavoastră să se refacă.

Apoi veți începe faza de monoterapie.

În timpul fazei de monoterapie, doza și modul în care veți lua Temodal în aceasta fază vor fi diferite. Medicul vă va stabili doza exactă de medicament. Vor fi până la 6 perioade (cicluri) de tratament. Fiecare durează 28 zile. Veți începe cu o nouă doză doar de Temodal o dată pe zi, pentru primele 5 zile («zilele de administrare») ale fiecărui ciclu. Prima doză va fi de 150 mg/m². Apoi, urmează 23 de zile în care nu veți lua Temodal. Astfel, în total sunt 28 de zile într-un ciclu de tratament. După ziua 28 va începe următorul ciclu. Veți lua din nou Temodal o dată pe zi, timp de 5 zile, urmate de 23 zile fără Temodal. În funcție de numărul celulelor sanguine și cum tolerați acest medicament, pe perioada fiecărui ciclu de tratament, administrarea de Temodal poate fi modificată, amânată sau întreruptă definitiv.

Pacienți cu tumori care au recidivat sau au progresat (glioame maligne cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic) și care primesc doar Temodal:

Un ciclu de tratament cu Temodal durează 28 zile.

Veți lua doar Temodal o dată pe zi, în primele 5 zile. Această doză zilnică depinde de efectuarea anterioară sau nu a tratamentului chimioterapic.

Dacă nu ați fost tratat anterior cu chimioterapice, prima doză de Temodal administrată va fi de 200 mg/m², o dată pe zi, pentru primele 5 zile. Dacă ați fost tratat anterior cu chimioterapie, veți începe cu o doză de Temodal de 150 mg/m², o dată pe zi, pentru primele 5 zile ale ciclului. Apoi, urmează 23 de zile în care nu veți lua Temodal. Astfel, în total sunt 28 de zile într-un ciclu de tratament.

După ziua 28, va începe următorul ciclu de tratament. Veți primi din nou Temodal o dată pe zi timp de 5 zile, urmate de 23 de zile fără Temodal.

Înainte de începerea unui nou ciclu de tratament vi se vor efectua teste de sânge pentru a vedea dacă este necesară ajustarea dozei de Temodal. În funcție de rezultatele testelor sanguine, medicul dumneavoastră poate modifica doza pentru următorul ciclu.

Cum să luați Temodal

Luați doza de Temodal prescrisă, o dată pe zi, de preferat în același moment al zilei.

Doza se administrează pe nemâncate; de exemplu, cu cel puțin o oră înainte de micul dejun. Înghițiți capsula (capsulele) întregi, cu un pahar de apă. Nu deschideți, nu sfărâmați și nu mestecați capsulele. Dacă o capsulă este deteriorată, evitați contactul pulberii cu pielea, ochii sau nasul. Dacă, în mod accidental, pulberea intră în contact cu ochii sau cavitatea nazală, spălați zona respectivă cu jet de apă.

În funcție de doza prescrisă, s-ar putea să trebuiască să luați mai mult de o capsulă o dată, eventual cu concentrații diferite (conținutul de substanța activă, în mg). Culoarea capacului capsulei este diferită pentru fiecare concentrație (vedeți tabelul de mai jos).

Concentrația	Culoarea capacului capsulei
Temodal 5 mg capsule	verde
Temodal 20 mg capsule	galben
Temodal 100 mg capsule	roz
Temodal 140 mg capsule	albastru
Temodal 180 mg capsule	portocaliu
Temodal 250 mg capsule	alb

Trebuie să vă asigurați că înțelegeți pe deplin și vă amintiți următoarele:

- câte capsule trebuie să luați în fiecare zi de administrare. Solicitați medicului dumneavoastră sau farmacistului să vă scrie numărul de capsule (inclusiv culoarea acestora).
- care sunt zilele dumneavoastră de administrare.

Verificați doza cu medicul dumneavoastră de fiecare dată când începeți un nou ciclu de tratament deoarece doza poate fi diferită de ciclul precedent.

Luați întotdeauna Temodal exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Este foarte important să întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur. Greșelile în modul de administrare a acestui medicament pot avea consecințe grave asupra stării dumneavoastră de sănătate.

Dacă luați mai mult Temodal decât trebuie

Dacă, în mod accidental, luați mai multe capsule de Temodal decât v-au fost recomandate, informați imediat medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

Dacă uitați să luați Temodal

Luați doza omisă cât mai curând posibil în aceeași zi. Dacă trece o zi întreagă fără să luați medicamentul, informați medicul dumneavoastră. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă să procedați astfel.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Anunțați-vă de urgență medicul dacă prezentați oricare dintre următoarele:

- reacții alergice (de hipersensibilitate) severe (urticarie, respirație șuierătoare sau alte dificultăți de respirație),
- sângerări necontrolate,
- convulsii,
- febră,
- frisoane,
- durere de cap severă, persistentă.

Tratamentul cu Temodal poate determina o scădere a numărului anumitor tipuri de celule din sânge. Acest fapt poate determina o tendință crescută de apariție a vânătăilor sau a sângerării, a anemiei (un număr redus de celule roșii în sânge), a febrei și a rezistenței scăzute la infecții. Reducerea numărului celulelor sanguine este de obicei de scurtă durată. În unele cazuri poate fi prelungită, putând duce la o formă severă de anemie (anemie aplastică). Medicul vă va urmări în mod regulat starea de sănătate prin efectuarea unor teste sanguine și va decide dacă aveți nevoie de vreun tratament specific. În unele cazuri, doza de Temodal va fi redusă sau se va întrerupe definitiv administrarea sa.

Alte reacții adverse care au fost raportate sunt enumerate mai jos:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:

- pierdere a poftei de mâncare, dificultate de a vorbi, dureri de cap
- vărsături, greață, diaree, constipație
- erupție trecătoare pe piele, cădere a părului
- oboseală

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) sunt:

- infecții, infecții bucale
- reducere a numărului de celule sanguine (neutropenie, limfopenie, trombocitopenie)
- reacție alergică
- creștere a valorilor zahărului din sânge
- tulburări de memorie, depresie, anxietate, confuzie, imposibilitate de a adormi sau de a menține somnul
- tulburări de coordonare și de echilibru
- dificultate de concentrare, modificare a statusului mental sau a stării de alertă, uitare ameteală, diminuare a sensibilității, senzație de furnicături, tremurături, modificări de percepție a gustului
- pierdere parțială a vederii, tulburări de vedere, vedere dublă, durere la nivelul ochilor
- surditate, zgomote în urechi, durere la nivelul urechii

- cheag de sânge la nivelul plămânului sau picioarelor, hipertensiune arterială
- pneumonie, dificultăți de respirație, bronșită, tuse, inflamație a sinusurilor
- dureri la nivelul stomacului sau abdomenului, senzație de arsură în capul pieptului, dificultate la înghițire
- piele uscată, mâncărime
- leziuni musculare, slăbiciune musculară, dureri musculare
- dureri articulare, dureri de spate
- urinare frecventă, dificultate în reținerea urinei
- febră, simptome asemănătoare gripei, durere, stare de rău, răceală sau gripă
- retenție de lichid, umflare a picioarelor
- creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor ficatului
- scădere în greutate, creștere în greutate
- leziuni determinate de radioterapie

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sunt:

- infecții cerebrale (meningoencefalită herpetică), inclusiv cazuri letale
- infecții ale plăgilor
- infecții noi sau reactivate cu citomegalovirus
- infecții reactivate cu virus hepatitic B
- cancer secundare, inclusiv leucemie
- reducere a numărului de celule sanguine (pancitopenie, anemie, leucopenie)
- pete roșii sub piele
- diabet insipid (simptomele includ eliminare crescută de urină și senzație de sete), scădere a concentrației de potasiu din sânge
- tulburări ale dispoziției, halucinații
- paralizie parțială, modificări de percepție a mirosurilor
- tulburări de auz, infecții ale urechii medii
- palpitații (când se pot simți bătăile inimii), bufeuri
- umflare a stomacului, dificultate de a controla mișcările intestinului, hemoroizi, uscăciune a gurii
- hepatită și leziuni la nivelul ficatului (inclusiv insuficiența hepatică letală), colestază, creștere a concentrației de bilirubină din sânge
- vezicule pe corp sau la nivelul cavității bucale, descuamare a pielii, erupție la nivelul pielii, înroșire dureroasă a pielii, erupții severe cu umflături ale pielii (inclusiv la nivelul palmelor și tălpilor)
- creștere a sensibilității la lumina solară, urticarie (bășici), transpirație abundentă, modificare a culorii pielii
- dificultate în urinare
- sângerare vaginală, iritație vaginală, menstrule absente sau abundente, durere la nivelul sânilor, impotență sexuală
- tremurături, umflare a feței, decolorare a limbii, sete, suferințe dentare
- uscăciune la nivelul ochilor

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Temodal

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor, păstrați de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Forma de prezentare în flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se păstra în flaconul original, pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

Forma de prezentare în plic

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

Anunțați farmacistul dacă observați orice modificări în aspectul capsulelor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Temodal

Substanța activă este temozolomida.

Temodal 5 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 5 mg.

Temodal 20 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 20 mg.

Temodal 100 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 100 mg.

Temodal 140 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 140 mg.

Temodal 180 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 180 mg.

Temodal 250 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 250 mg.

Celelalte componente sunt:

conținutul capsulei:

lactoză anhidră, dioxid de siliciu coloidal, amidonglicolat de sodiu tip A, acid tartric, acid stearic (vezi punctul 2 „Temodal conține lactoză”).

învelișul capsulei:

Temodal 5 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), laurilsulfat de sodiu, oxid galben de fer (E172), indigo carmin (E132),

Temodal 20 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), laurilsulfat de sodiu, oxid galben de fer (E172),

Temodal 100 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), laurilsulfat de sodiu, oxid roșu de fer (E172),

Temodal 140 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), laurilsulfat de sodiu, indigo carmin (E132),

Temodal 180 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), laurilsulfat de sodiu, oxid galben de fer (E172) și oxid roșu de fer (E172),

Temodal 250 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), laurilsulfat de sodiu.

cerneala de inscripționare:

shellac, propilenglicol (E 1520), apă purificată, hidroxid de amoniu, hidroxid de potasiu și oxid negru de fer (E172).

Cum arată Temodal și conținutul ambalajului

Capsulele de Temodal 5 mg sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb, un capac opac, verde și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Capsulele de Temodal 20 mg sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb, un capac opac, galben și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Capsulele de Temodal 100 mg sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb, un capac opac, roz și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Capsulele de Temodal 140 mg sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb, un capac albastru și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Capsulele de Temodal 180 mg sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb, un capac opac, portocaliu și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Capsulele de Temodal 250 mg sunt alcătuite dintr-un corp și capac opace, albe și sunt imprimate cu cerneală neagră.

Forma de prezentare în flacon

Capsulele pentru administrare pe cale orală sunt disponibile în flacoane din sticlă brună care conțin 5 sau 20 capsule.

O cutie conține un flacon.

Forma de prezentare în plic

Capsulele pentru administrare pe cale orală sunt ambalate individual în plicuri și sunt disponibile în cutii care conțin 5 sau 20 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

Fabricantul: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: +32(0)27766211

dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme

Tel.: +370 5 278 02 47

msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД

Тел.: +359 2 819 3737

info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL

Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)

dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Tel.: +420 233 010 111

dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.

Tel.: +36 1 888 53 00

hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS

Tlf: +45 4482 4000

dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited

Tel: 8007 4433 (+356 99917558)

malta_info@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH

Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)

e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.

Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)

medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

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

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Prospect: Informații pentru utilizator

Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă temozolomidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Temodal și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Temodal
3. Cum să utilizați Temodal
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Temodal
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Temodal și pentru ce se utilizează

Temodal conține un medicament denumit temozolomidă. Acest medicament este o substanță antitumorală.

Temodal este utilizat pentru tratamentul formelor specifice de tumori cerebrale:

- la adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat. Temodal este utilizat inițial în asociere cu radioterapia (faza de administrare concomitentă a tratamentului) și ulterior ca monoterapie (faza de monoterapie a tratamentului).
- la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste și la pacienți adulți cu gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic. Temodal este utilizat în aceste tumori, dacă au recidivat sau au progresat după terapia standard.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Temodal

Nu utilizați Temodal

- dacă sunteți alergic la temozolomidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă ați prezentat reacții alergice la dacarbazină (un medicament anticanceros uneori denumit DTIC). Simptomele de reacție alergică includ senzație de mâncărime a pielii, senzație de lipsă de aer sau respirație șuierătoare, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului.
- dacă numărul anumitor tipuri de celule sanguine este redus sever (mielosupresie) cum ar fi numărul celulelor albe și al trombocitelor. Aceste celule sanguine sunt importante în lupta împotriva infecțiilor și pentru coagularea normală a sângelui. Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge pentru a fi sigur că aveți un număr suficient din aceste celule.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Temodal, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale,

- deoarece trebuie să fiți supravegheat îndeaproape pentru a detecta apariția unei forme severe de infecție a plămânilor denumită pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). Dacă sunteți un

- pacient recent diagnosticat (cu glioblastom multiform) este posibil să primiți Temodal în regimul terapeutic de 42 zile, în asociere cu radioterapie. În acest caz, medicul dumneavoastră vă va prescrie și medicamente pentru prevenirea apariției acestei forme de pneumonie (PPC).
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru se datorează faptului că Temodal poate determina ca hepatita B să devină din nou activă, în unele cazuri putând fi letală. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru identificarea semnelor acestei infecții.
 - dacă aveți număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie), de globule albe și trombocite sau aveți tulburări de coagulare sanguină înainte inițierii sau în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră poate decide să vă reducă doza de medicament, să întrerupă, să oprească sau să schimbe tratamentul. De asemenea, puteți avea nevoie de un alt tratament. În unele cazuri, poate fi necesară întreruperea definitivă a tratamentului cu Temodal. Pentru urmărirea reacțiilor adverse ale Temodal asupra celulelor sanguine, vi se vor efectua frecvent teste sanguine în timpul tratamentului.
 - deoarece este posibil să aveți un risc mic de alte modificări ale celulelor sângelui, inclusiv leucemie.
 - dacă aveți greață (senzație de rău la stomac) și/sau vărsături care sunt frecvent asociate cu administrarea Temodal (vezi pct. 4), medicul vă poate prescrie un medicament (un antiemetic) pentru a vă ajuta să preveniți vărsăturile.
 - dacă faceți febră sau apar semnele unei infecții, luați legătura de urgență cu medicul dumneavoastră.
 - dacă aveți vârsta mai mare de 70 de ani, puteți fi mai predispus la infecții, lovituri sau sângerări.
 - dacă aveți probleme hepatice sau renale, poate fi necesar să vi se modifice doza de Temodal.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta mai mică de 3 ani deoarece nu a fost încă studiat. Există informație limitată în cazul pacienților cu vârsta mai mare de 3 ani care au primit Temodal.

Temodal împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a utiliza acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece nu trebuie să urmați tratament cu Temodal în timpul sarcinii decât dacă acesta este clar recomandat de către medicul dumneavoastră.

Atât femeile, cât și bărbații trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Temodal (vezi, de asemenea, mai jos „Fertilitatea masculină”).

Trebuie să opriți alăptarea în timp ce utilizați Temodal.

Fertilitatea masculină

Temodal poate determina infertilitate permanentă. Pacienții bărbați trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă și sunt sfătuiți să nu conceapă un copil timp de până la 6 luni după întreruperea definitivă a tratamentului. Se recomandă consiliere medicală cu privire la posibilitatea conservării spermei înainte de începerea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Temodal vă poate face să vă simțiți obosit/ă sau somnolent/ă. În acest caz, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu observați cum vă afectează acest medicament (vezi pct. 4).

Temodal conține sodiu

Acest medicament conține 55,2 mg sodiu (componenta principală a sării de gătit/de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 2,8% din aportul alimentar zilnic maxim de sodiu recomandat pentru un adult.

3. Cum să utilizați Temodal

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Medicul decide doza de Temodal. Aceasta este stabilită în funcție de dimensiunea (înălțimea și greutatea) dumneavoastră corporală, dacă aveți o tumoră care a recidivat și de eventuala chimioterapie la care ați fost supus anterior.

Pentru a evita sau a controla simptomele de greață și vărsăturile, medicul vă poate recomanda administrarea unor alte medicamente (antiemetice) înainte și/sau după administrarea de Temodal.

Pacienți cu glioblastom multiform nou diagnosticat:

Dacă sunteți un pacient nou diagnosticat, tratamentul se va efectua în 2 faze:

- inițial tratamentul concomitent cu radioterapie (faza de administrare concomitentă)
- urmată de tratamentul doar cu Temodal (faza de monoterapie).

În timpul fazei de administrare concomitentă, medicul dumneavoastră vă va prescrie la începerea tratamentului o doză de Temodal de 75 mg/m² (doza normală). Veți primi această doză în fiecare zi timp de 42 zile (până la 49 zile) în asociere cu radioterapie. În funcție de numărul celulelor dumneavoastră sanguine și de cum tolerați medicamentul pe perioada fazei de administrare concomitentă, administrarea dozei de Temodal poate fi amânată sau întreruptă definitiv.

În momentul finalizării radioterapiei, se întrerupe tratamentul timp de 4 săptămâni, pentru a permite organismului dumneavoastră să se refacă.

Apoi veți începe faza de monoterapie.

În timpul fazei de monoterapie, doza și modul în care veți primi Temodal în această fază vor fi diferite. Medicul vă va stabili doza exactă de medicament.

Vor fi până la 6 perioade (cicluri) de tratament. Fiecare durează 28 zile.

Veți începe cu o nouă doză doar de Temodal o dată pe zi, pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu. Prima doză va fi de 150 mg/m². Apoi, urmează 23 de zile în care nu veți primi Temodal. Astfel, în total sunt 28 zile într-un ciclu de tratament.

După ziua 28 va începe următorul ciclu. Veți primi din nou Temodal o dată pe zi, timp de 5 zile, urmate de 23 zile fără Temodal.

În funcție de numărul celulelor sanguine și cum tolerați acest medicament, pe perioada fiecărui ciclu de tratament, administrarea de Temodal poate fi modificată, amânată sau întreruptă definitiv.

Pacienți cu tumori care au recidivat sau au progresat (glioame maligne cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic) și care primesc doar Temodal:

Un ciclu de tratament cu Temodal durează 28 zile.

Veți primi doar Temodal o dată pe zi, în primele 5 zile. Această doză zilnică depinde de efectuarea anterioară sau nu a tratamentului chimioterapic.

Dacă nu ați fost tratat anterior cu chimioterapie, prima doză de Temodal administrată va fi de 200 mg/m², o dată pe zi, pentru primele 5 zile. Dacă ați fost tratat anterior cu chimioterapie, veți începe cu o doză de Temodal de 150 mg/m², o dată pe zi, pentru primele 5 zile ale ciclului.

Apoi, urmează 23 de zile în care nu veți primi Temodal. Astfel, în total sunt 28 de zile într-un ciclu de tratament.

După ziua 28, va începe următorul ciclu de tratament. Veți primi din nou Temodal o dată pe zi timp de 5 zile, urmate de 23 de zile fără Temodal.

Înainte de începerea unui nou ciclu de tratament vi se vor efectua teste de sânge pentru a vedea dacă este necesară ajustarea dozei de Temodal. În funcție de rezultatele testelor sanguine, medicul dumneavoastră poate modifica doza pentru următorul ciclu.

Cum se administrează Temodal

Temodal va fi administrat de către medic printr-o canulă în venă (perfuzie intravenoasă) doar pentru o perioadă de aproximativ 90 de minute. Nu este acceptat alt loc pentru perfuzie decât vena.

Dacă luați mai mult Temodal decât trebuie

Medicamentul va fi administrat de către un cadru medical. Astfel, este puțin probabil să vi se administreze mai mult Temodal decât ar trebui. Cu toate acestea, dacă se întâmplă să vi se administreze mai mult Temodal decât trebuie, medicul dumneavoastră sau asistenta vă vor asigura tratamentul corespunzător.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Anunțați-vă de urgență medicul dacă prezentați oricare dintre următoarele:

- reacții alergice (de hipersensibilitate) severe (urticarie, respirație șuierătoare sau alte dificultăți de respirație),
- sângerări necontrolate,
- convulsii,
- febră,
- frisoane,
- durere de cap severă, persistentă.

Tratamentul cu Temodal poate determina o scădere a numărului anumitor tipuri de celule din sânge. Acest fapt poate determina o tendință crescută de apariție a vânătăilor sau a sângerării, a anemiei (un număr redus de celule roșii în sânge), a febrei și a rezistenței scăzute la infecții. Reducerea numărului celulelor sanguine este de obicei de scurtă durată. În unele cazuri poate fi prelungită, putând duce la o formă severă de anemie (anemie aplastică). Medicul vă va urmări în mod regulat starea de sănătate prin efectuarea unor teste sanguine și va decide dacă aveți nevoie de vreun tratament specific. În unele cazuri, doza de Temodal va fi redusă sau se va întrerupe definitiv administrarea sa.

Alte reacții adverse care au fost raportate sunt enumerate mai jos:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:

- pierdere a poftei de mâncare, dificultate de a vorbi, dureri de cap
- vărsături, greață, diaree, constipație
- erupție trecătoare pe piele, cădere a părului
- oboseală

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) sunt:

- infecții, infecții bucale
- reducere a numărului de celule sanguine (neutropenie, limfopenie, trombocitopenie)
- reacție alergică
- creștere a valorilor zahărului din sânge

- tulburări de memorie, depresie, anxietate, confuzie, imposibilitate de a adormi sau de a menține somnul
- tulburări de coordonare și de echilibru
- dificultate de concentrare, modificare a statusului mental sau a stării de alertă, uitare
- amețeală, diminuare a sensibilității, senzație de furnicături, tremurături, modificări de percepție a gustului
- pierdere parțială a vederii, tulburări de vedere, vedere dublă, durere la nivelul ochilor
- surditate, zgomote în urechi, durere la nivelul urechii
- cheag de sânge la nivelul plămânului sau picioarelor, hipertensiune arterială
- pneumonie, dificultăți de respirație, bronșită, tuse, inflamație a sinusurilor
- dureri la nivelul stomacului sau abdomenului, senzație de arsură în capul pieptului, dificultate la înghițire
- piele uscată, mâncărime
- leziuni musculare, slăbiciune musculară, dureri musculare
- dureri articulare, dureri de spate
- urinare frecventă, dificultate în reținerea urinei
- febră, simptome asemănătoare gripei, durere, stare de rău, răceală sau gripă
- retenție de lichid, umflare a picioarelor
- creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor ficatului
- scădere în greutate, creștere în greutate
- leziuni determinate de radioterapie

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sunt:

- infecții cerebrale (meningoencefalită herpetică), inclusiv cazuri letale
- infecții ale plăgilor
- infecții noi sau reactivate cu citomegalovirus
- infecții reactivate cu virus hepatitic B
- cancere secundare, inclusiv leucemie
- reducere a numărului de celule sanguine (pancitopenie, anemie, leucopenie)
- pete roșii sub piele
- diabet insipid (simptomele includ eliminare crescută de urină și senzație de sete), scădere a concentrației de potasiu din sânge
- tulburări ale dispoziției, halucinații
- paralizie parțială, modificări de percepție a mirosurilor
- tulburări de auz, infecții ale urechii medii
- palpitații (când se pot simți bătăile inimii), bufeuri
- umflare a stomacului, dificultate de a controla mișcările intestinului, hemoroizi, uscăciune a gurii
- hepatită și leziuni la nivelul ficatului (inclusiv insuficiența hepatică letală), colestază, creștere a concentrației de bilirubină din sânge
- vezicule pe corp sau la nivelul cavității bucale, descuamare a pielii, erupție la nivelul pielii, înroșire dureroasă a pielii, erupții severe cu umflături ale pielii (inclusiv la nivelul palmelor și tălpilor)
- creștere a sensibilității la lumina solară, urticarie (bășici), transpirație abundentă, modificare a culorii pielii
- dificultate în urinare
- sângerare vaginală, iritație vaginală, menstrre absente sau abundente, durere la nivelul sânilor, impotență sexuală
- tremurături, umflare a feței, decolorare a limbii, sete, suferințe dentare
- uscăciune la nivelul ochilor

Temodal pulbere pentru soluție perfuzabilă

În plus față de reacțiile adverse enumerate mai sus, următoarele reacții pot să apară, de asemenea, în timpul utilizării Temodal pulbere pentru soluție perfuzabilă: durere, iritație, mâncărime, senzație de căldură, umflare sau înroșire a tegumentului la locul injectării; de asemenea, pot să apară vânătași (hematoame).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Temodal

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C- 8°C).

De îndată ce medicamentul este pregătit pentru perfuzie (reconstituit), soluția poate fi păstrată la temperatura camerei (25°C) pentru maxim 14 ore, inclusiv durata perfuziei.

Soluția reconstituită nu trebuie utilizată dacă prezintă modificări de culoare sau particule solide.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Temodal

Substanța activă este temozolomida. Fiecare flacon conține temozolomidă 100 mg. După reconstituire, fiecare ml de soluție pentru perfuzie conține temozolomidă 2,5 mg.

Celealte componente sunt manitol (E421), treonină, polisorbit 80, citrat de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) și acid clorhidric concentrat (pentru ajustarea pH-ului) (vezi punctul 2).

Cum arată Temodal și conținutul ambalajului

Pulberea pentru soluție perfuzabilă este o pulbere albă. Temodal este disponibil în flacon din sticlă închis cu dop de cauciuc butilic și sigiliu de aluminiu cu margine care se ridică.

Fiecare cutie conține 1 flacon a 100 mg temozolomidă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Deținătorul autorizației de punere pe piață:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Olanda

Fabricantul: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

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

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

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

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

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

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

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

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

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

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

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

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

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

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

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

Următoarele informații sunt destinate numai medicilor și personalului medical:

Se recomandă prudență în manipularea Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă. Este necesară utilizarea mănușilor și a tehnicilor aseptice. Dacă Temodal 2,5 mg/ml vine în contact cu tegumentul sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și din abundență cu apă și săpun.

Fiecare flacon trebuie reconstituit cu 41 ml apă pentru preparate injectabile. Soluția care rezultă conține 2,5 mg/ml TMZ. Flacoanele trebuie răsucite ușor și nu trebuie agitate. Soluția trebuie inspectată vizual, iar flacoanele care conțin particule vizibile nu trebuie utilizate. Medicamentul reconstituit trebuie utilizat în decurs de 14 ore, incluzând și durata perfuziei.

În funcție de doza totală prescrisă, trebuie extras un volum de până la 40 ml soluție reconstituită și transferat într-o pungă goală de perfuzie cu capacitatea de 250 ml (din PVC sau poliolefină). Tubul pompei trebuie atașat la pungă, eliberat și apoi acoperit. Temodal 2,5 mg/ml trebuie administrat **numai** în perfuzie intravenoasă cu durata de 90 de minute.

Temodal 2,5 mg/ml pulbere pentru soluție perfuzabilă poate fi administrat prin aceeași linie venoasă cu soluția injectabilă de clorură de sodiu 0,9%. Este incompatibil cu soluții de dextroză.

Deoarece nu există informații suplimentare, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente și nu trebuie perfuzat simultan prin aceeași linie de perfuzie.

Acest medicament este numai pentru administrare unică. Orice produs neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.