

AUTORIZAȚIE DE PUNERE PE PIAȚĂ NR. 7407/2015/01-02
NR. 7408/2015/01-02
NR. 7409/2015/01-02
NR. 7410/2015/01-02
NR. 7411/2015/01-02
NR. 7412/2015/01-02

Anexa 2

Rezumatul caracteristicilor produsului

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temozolomidă HF 5 mg capsule
Temozolomidă HF 20 mg capsule
Temozolomidă HF 100 mg capsule
Temozolomidă HF 140 mg capsule
Temozolomidă HF 180 mg capsule
Temozolomidă HF 250 mg capsule

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă 5/20/100/140/180/250 mg.

Temozolomidă HF 5 mg:

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 87 mg și sodiu 0,21 mg.

Temozolomidă HF 20 mg:

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 72 mg și colorant galben sunset FCF (E110) și sodiu 0,21 mg.

Temozolomidă HF 100 mg:

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 84 mg și sodiu 0,42 mg.

Temozolomidă HF 140 mg:

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 117 mg și sodiu 0,588 mg .

Temozolomidă HF 180 mg:

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 150 mg și sodiu 0,756 mg.

Temozolomidă HF 250 mg:

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 209 mg și sodiu 1,05 mg .

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule

Temozolomidă HF 5 mg:

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb pe care este inscripționat cu cerneală verde "T 5 mg" și un capac opac, alb pe care sunt inscripționate cu cerneală verde două dungi cu un diametru de aproximativ 5,7 mm și o lungime de aproximativ 15,9 mm.

Temozolomidă HF 20 mg:

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb pe care este inscripționat cu cerneală portocalie "T 20 mg" și un capac opac, alb pe care sunt inscripționate cu cerneală portocalie două dungi cu un diametru de aproximativ 6,2 mm și o lungime de aproximativ 18,0 mm.

Temozolomidă HF 100 mg:

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb pe care este inscripționat cu cerneală roz "T 100 mg" și un capac opac, alb pe care sunt inscripționate cu cerneală roz două dungi cu un diametru de aproximativ 6,8 mm și o lungime de aproximativ 19,4 mm.

Temozolomidă HF 140 mg:

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb pe care este inscripționat cu cerneală albastră "T 140 mg" și un capac opac, alb pe care sunt inscripționate cu cerneală albastră două dungi cu un diametru de aproximativ 7,5 mm și o lungime de aproximativ 21,7 mm.

Temozolomidă HF 180 mg:

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb pe care este inscripționat cu cerneală roșie "T 180 mg" și un capac opac, alb pe care sunt inscripționate cu cerneală roșie două dungi cu un diametru de aproximativ 7,5 mm și o lungime de aproximativ 21,7 mm.

Temozolomidă HF 250 mg:

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp opac, alb pe care este inscripționat cu cerneală neagră "T 250 mg" și un capac opac, alb pe care sunt inscripționate cu cerneală neagră două dungi cu un diametru de aproximativ 7,5 mm și o lungime de aproximativ 21,7 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temozolomidă HF capsule este indicat pentru tratamentul: pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapie (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

Temozolomidă HF capsule 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

Temozolomidă HF capsule 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.

Tabel 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ

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/m² și zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza se crește la 200 mg/m² 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/m² 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.

Tabel 2. Nivelul dozelor de TMZ în faza de monoterapie

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

Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie

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
Toxicitate non-hematologică CTC	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

(mai puțin alopecie, greață, vărsături)		
---	--	--

a: Nivelul dozelor TMZ sunt enumerate în Tabelul 2.

b: Administrarea TMZ trebuie întreruptă dacă:

- nivelul de dozare -1 (100 mg/m^2) 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/m^2 , 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/m^2 , o dată pe zi, și este crescută la 200 mg/m^2 și 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 utilizată 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 TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost stabilite. Nu există date disponibile.

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.

Vârșnici

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 în vârstă (> 70 de ani) să aibă un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temozolomidă HF 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 excipienți listați la pct 6.

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 post-marketing, s-a observat meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri fatale) la pacienții tratați cu TMZ în asociere cu radioterapia, inclusiv administrarea concomitentă 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 dexametazona sau alte 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.

Parametrii 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.

Înainte de administrare trebuie înregistrate 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 sub $1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de trombocite este mai mic de $50 \times 10^9/\text{l}$, 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 vârstă 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 nu conceapă un copil timp de până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și să se informeze 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 de lactază sau malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) pe capsulă, adică în esență fără sodiu.

Temozolomidă HF 20 mg

Excipientul galben amurg FCF (E110) conținut în corpul capsulelor poate produce reacții alergice.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Într-un alt studiu de fază 1, administrarea de TMZ asociată cu ranitidină nu a modificat mărimea absorbției temozolomidei sau expunerea la metabolitul activ monometiltiazenoimidazol 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, Temozolomidă HF 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 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 șobolan și iepure, cărora li s-au administrat 150 mg/m² TMZ, au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Temozolomidă HF capsule nu trebuie să fie administrat femeilor gravide. În cazul în care este necesară administrarea de Temozolomidă HF în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt. Femeile aflate în perioada fertilă trebuie sfătuite să utilizeze metode contraceptive adecvate pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ este excretată 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 nu conceapă un copil pe o perioadă de până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și să se informeze 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

Experiența din studiile clinice

La pacienții tratați cu TMZ, fie în asociere cu RT, fie ca monoterapie, după RT pentru glioblastom multiform nou diagnosticat sau ca monoterapie la pacienții cu gliom recidivant sau progresiv, reacțiile adverse raportate foarte frecvent sunt similare: greață, vărsături, constipație, anorexie, cefalee și oboseală. Convulsiile au fost raportate foarte frecvent la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat cărora li s-a administrat monoterapie, iar erupțiile cutanate au fost raportate foarte frecvent la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat la care s-a administrat TMZ concomitent cu RT și, de asemenea, și ca monoterapie, și frecvent la pacienții cu gliom recidivant. Majoritatea reacțiilor adverse hematologice au fost raportate frecvent sau foarte frecvent în ambele indicații (Tabelele 4 și 5); frecvența rezultatelor de laborator de grad 3-4 este prezentată după fiecare tabel.

Aceste reacții adverse sunt prezentate în tabele conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarele criterii: 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.

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Tabelul 4 conține reacțiile adverse raportate la pacienți cu glioblastom multiform nou diagnosticat pe durata tratamentului în timpul fazei concomitente și fazei de monoterapie.

Tabelul 4. Reacții adverse apărute pe durata tratamentului în timpul fazei de administrare concomitentă și a monoterapiei la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat		
Aparate, sisteme și organe	TMZ + RT concomitentă n=288*	Monoterapie TMZ n=224
Infecții și infestări		
Frecvente:	Infecții, <i>herpes simplex</i> , infectarea leziunilor, faringită, candidoză orală	Infecții, candidoză orală
Mai puțin frecvente:		<i>Herpes simplex</i> , Herpes zoster, simptome asemănătoare gripei
Tulburări hematologice și limfatice		
Frecvente:	Neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie	Neutropenie febrilă, trombocitopenie, anemie, leucopenie
Mai puțin frecvente:	Neutropenie febrilă, anemie	Limfopenie, peteșii
Tulburări endocrine		
Mai puțin frecvente:	Sindrom cushingoid	Sindrom cushingoid
Tulburări metabolice și de nutriție		
Foarte frecvente:	Anorexie	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie, scădere în greutate	Scădere în greutate
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creșterea valorilor fosfatazei alcaline, creștere în greutate	Hiperglicemie, creștere în greutate
Tulburări psihice		
Frecvente:	Anxietate, labilitate emoțională, insomnie	Anxietate, depresie, labilitate emoțională, insomnie
Mai puțin frecvente:	Agitație, apatie, tulburări de comportament, depresie, halucinații	Halucinații, amnezie
Tulburări ale sistemului nervos		
Foarte frecvente:	Cefalee	Convulsii, cefalee
Frecvente:	Convulsii, diminuarea stării de conștiență, somnolență, afazie, tulburări de echilibru, amețeli, confuzie, tulburări de memorie, tulburări de concentrare, neuropatie,	Hemipareză, afazie, tulburări de echilibru, somnolență, confuzie, amețeli, tulburări de memorie, tulburări de concentrare, disfazie, tulburări neurologice (NOS),

	parestezie, tulburări de vorbire, tremor	neuropatie, neuropatie periferică, parestezie, tulburări de vorbire, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, tulburări extrapiramidale, hemipareză, ataxie, tulburări ale stării de veghe, disfazie, tulburări de mers, hiperestezie, hipoestezie, tulburări neurologice (NOS), neuropatie periferică	Hemiplegie, ataxie, tulburări de coordonare, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale
Tulburări oculare		
Frecvente:	Vedere încețoșată	Tulburări de câmp vizual, vedere încețoșată, diplopie
Mai puțin frecvente:	Hemianopsie, reducerea acuității vizuale, tulburări de vedere, tulburări de câmp vizual, durere oculară	Reducerea acuității vizuale, durere oculară, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare		
Frecvente:	Tulburări de auz	Tulburări de auz, tinnitus
Mai puțin frecvente:	Otită medie, tinnitus, hiperacuzie, otalgie	Surditate, vertij, otalgie
Tulburări cardiace		
Mai puțin frecvente:	Palpitații	
Tulburări vasculare		
Frecvente:	Hemoragie, edeme, edeme ale membrelor inferioare	Hemoragie, tromboză venoasă profundă, edeme ale membrelor inferioare
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hipertensiune arterială	Embolie pulmonară, edeme, edeme periferice
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Frecvente:	Dispnee, tuse	Dispnee, tuse
Mai puțin frecvente:	Pneumonie, infecții ale căilor respiratorii superioare, congestie nazală	Pneumonie, sinuzită, infecții ale căilor respiratorii superioare, bronșită
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente:	Constipație, greață, vărsături	Constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, diaree, dureri abdominale, dispepsie, disfagie	Stomatită, diaree, dispepsie, disfagie, xerostomie
Mai puțin frecvente:		Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale (NOS), gastro-enterită, hemoroizi
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente:	Erupție cutanată, alopecie	Erupție cutanată, alopecie
Frecvente:	Dermatită, xerodermie, eritem, prurit	Xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Exfolierea pielii, reacții de fotosensibilitate, tulburări de pigmentare	Eritem, tulburări de pigmentare, hiperhidroză
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Frecvente:	Hipotonie musculară, artralgie	Hipotonie musculară, artralgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Mai puțin frecvente:	Miopatie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie	Miopatie, dorsalgie
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară	Incontinență urinară
Mai puțin frecvente:		Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului		

Mai puțin frecvente:	Impotență	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente:	Fatigabilitate	Fatigabilitate
Frecvente:	Reacții alergice, febră, leziuni determinate de radioterapie, edem facial, durere, perversiunea gustului	Reacții alergice, febră, leziuni determinate de radioterapie, durere, perversiunea gustului
Mai puțin frecvente	Astenie, hiperemie facială, bufeuri, agravarea stării actuale, frison, decolorarea limbii, parosmie, sete	Astenie, edem facial, durere, agravarea stării actuale, frison, tulburări dentare, modificări de gust
Investigații diagnostice		
Frecvente:	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale ALT	Creșterea concentrațiilor plasmatice ale ALT
Mai puțin frecvente:	Creșterea concentrațiilor plasmatice a enzimelor hepatice, creșterea Gamma GT, creșterea AST	

*Un pacient randomizat pentru grupul cu RT, i s-a administrat TMZ + RT.

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

În studiile clinice, cele mai frecvente reacții adverse apărute în legătură cu tratamentul au fost tulburările gastro-intestinale, în special greață (43%) și vărsături (36%). Aceste reacții adverse 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%.

Tabelul 5 include reacțiile adverse raportate în timpul studiilor clinice pentru glioame maligne recurente sau progresive și în urma comercializării Onkmoeck.

<i>Tabelul 5. Reacții adverse la pacienții cu glioame maligne recurente sau progresive</i>	
Infecții și infestări	
Rare:	Infecții oportuniste, inclusiv PPC
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte frecvente:	Neutropenie sau limfopenie (grad 3-4), trombocitopenie (grad 3-4)
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie, anemie (grad 3-4), leucopenie
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Scădere în greutate
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Cefalee
Frecvente:	Somnolență, amețeală, parestezie
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Dispnee
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Vărsături, greață, constipație
Frecvente:	Diaree, durere abdominală, dispepsie

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Frecvente:	Erupții cutanate, prurit, alopecie
Foarte rare:	Eritem polimorf, eritrodermie, urticarie, exantem
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, astenie, frison, stare generală de rău, durere, perversiunea gustului
Foarte rare:	Reacții alergice, inclusiv anafilaxie, angioedem

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.

Sex

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 și adolescenți să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Experiența după punerea pe piață

Următoarele reacții adverse grave suplimentare au fost identificate în timpul expunerii după punerea pe piață:

<i>Tabelul 6. Rezumat al evenimentelor raportate pentru temozolomidă după punerea pe piață*</i>	
Infecții și infestări*	
Mai puțin frecvente	infecție cu citomegalovirus, reactivarea infecției cum este cea cu citomegalovirus, cea cu virus hepatitic B † Meningoencefalita herpetică †
Tulburări hematologice și limfatice	
Foarte rare:	pancitopenie prelungită, anemie aplastică †

Tabelul 6. Rezumat al evenimentelor raportate pentru temozolomidă după punerea pe piață*	
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Foarte rare:	sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări endocrine*	
Mai puțin frecvente:	diabet insipid
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Foarte rare:	pneumopatie interstițială/pneumopatie, fibroză pulmonară, insuficiență respiratorie†
Tulburări hepatobiliare*	
Frecvente:	creșterea concentrațiilor plasmatice a enzimelor hepatice
Cu frecvență necunoscută:	, hiperbilirubinemie, colestază, hepatită leziuni hepatice, insuficiență hepatică†
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte rare:	necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson
Cu frecvență necunoscută:	Reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)

† Inclusiv cazuri cu evoluție letală

* Frecvențe estimate pe baza studiilor clinice relevante.

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, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

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 organe 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: Agenți antineoplazici - Alți agenți alchilanți, codul ATC L01AX03

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).

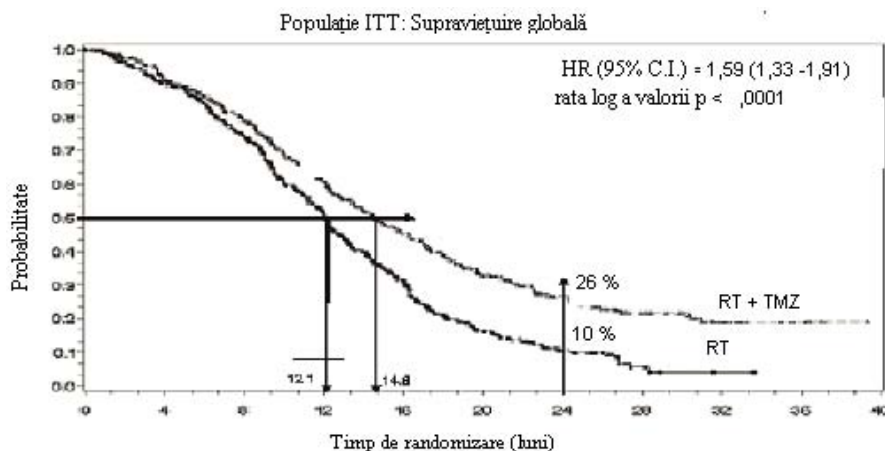


Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația intenție de tratament)

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 $SPK \geq 80$.

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 O^6 and N^7 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.

Absorbția

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.

Distribuția

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-carboxamidă (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.

Grupe 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/m^2 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 șase 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

Temozolomidă HF 5 mg:

Conținutul capsulei:

Lactoză anhidră
Amidonglicolat de sodiu tip A
Dioxid de siliciu coloidal
Acid tartric
Acid stearic.

Învelișul capsulei:

Gelatină
Dioxid de titan

Cerneala de inscripționare:

Shellac
Propilenglicol
Dioxid de titan
Oxid galben de fer (E172)
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

Temozolomidă HF 20 mg:

Conținutul capsulei:

Lactoză anhidră
Amidonglicolat de sodiu tip A
Dioxid de siliciu coloidal
Acid tartric
Acid stearic.

Învelișul capsulei:

Gelatină
Dioxid de titan

Cerneala de inscripționare:

Shellac
Propilenglicol
Dioxid de titan
Galben amurg FCF lac de aluminiu (E110)

Temozolomidă HF 100 mg:

Conținutul capsulei:

Lactoză anhidră
Amidonglicolat de sodiu tip A
Dioxid de siliciu coloidal
Acid tartric
Acid stearic.

Învelișul capsulei:

Gelatină
Dioxid de titan

Cerneala de inscripționare:

Shellac
Propilenglicol
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)
Dioxid de titan

Temozolomidă HF 140 mg:

Conținutul capsulei:

Lactoză anhidră
Amidonglicolat de sodiu tip A
Dioxid de siliciu coloidal
Acid tartric
Acid stearic.

Învelișul capsulei:

Gelatină
Dioxid de titan

Cerneala de inscripționare:

Shellac
Propilenglicol
Lac de aluminiu indigo carmin (E132)

Temozolomidă HF 180 mg:

Conținutul capsulei:

Lactoză anhidră
Amidonglicolat de sodiu tip A
Dioxid de siliciu coloidal
Acid tartric
Acid stearic.

Învelișul capsulei:

Gelatină
Dioxid de titan

Cerneala de inscripționare:

Shellac
Propilenglicol
Oxid roșu de fer (E172)

Temozolomidă HF 250 mg:

Conținutul capsulei:

Lactoză anhidră
Amidonglicolat de sodiu tip A
Dioxid de siliciu coloidal
Acid tartric
Acid stearic.

Învelișul capsulei:

Gelatină
Dioxid de titan

Cerneala de inscripționare:

Shellac

Oxid negru de fer (E172)

Propilenglicol

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă tip I brună, cu sistem de închidere din polipropilenă de culoare albă securizat pentru copii, conținând 5 sau 20 capsule.

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 Temozolomidă HF 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 îndemâna și vederea 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.

Persoanele gravide nu trebuie să manipuleze acest medicament.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

STADA HEMOFARM SRL

Zugrav Nedelcu Nr. 3

Timișoara

România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7407/2015/01-02

7408/2015/01-02

7409/2015/01-02

7410/2015/01-02

7411/2015/01-02

7412/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Aprilie 2021