

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temomedac 5 mg capsule rigide  
Temomedac 20 mg capsule rigide  
Temomedac 100 mg capsule rigide  
Temomedac 140 mg capsule rigide  
Temomedac 180 mg capsule rigide  
Temomedac 250 mg capsule rigide

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

### Temomedac 5 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide.

### Temomedac 20 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide.

### Temomedac 100 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide.

### Temomedac 140 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide.

### Temomedac 180 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide.

### Temomedac 250 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide.

### Eccipiente con effetti noti

#### Temomedac 5 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 87 mg di lattosio anidro.

#### Temomedac 20 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 72 mg di lattosio anidro e giallo tramonto FCF (E 110).

#### Temomedac 100 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 84 mg di lattosio anidro.

#### Temomedac 140 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 117 mg di lattosio anidro.

#### Temomedac 180 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 150 mg di lattosio anidro.

#### Temomedac 250 mg capsule rigide

Ogni capsula rigida contiene 209 mg di lattosio anidro.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida (capsula).

#### Temomedac 5 mg capsule rigide

Le capsule rigide (della lunghezza di 16 mm circa) hanno un corpo bianco opaco, un cappuccio con due righe di inchiostro verde e sul corpo della capsula è stampato "T 5 mg" in inchiostro verde.

#### Temomedac 20 mg capsule rigide

Le capsule rigide (della lunghezza di 18 mm circa) hanno un corpo bianco opaco, un cappuccio con due righe di inchiostro arancione e sul corpo della capsula è stampato "T 20 mg" in inchiostro arancione.

#### Temomedac 100 mg capsule rigide

Le capsule rigide (della lunghezza di 20 mm circa) hanno un corpo bianco opaco, un cappuccio con due righe di inchiostro rosa e sul corpo della capsula è stampato "T 100 mg" in inchiostro rosa.

#### Temomedac 140 mg capsule rigide

Le capsule rigide (della lunghezza di 22 mm circa) hanno un corpo bianco opaco, un cappuccio con due righe di inchiostro blu e sul corpo della capsula è stampato "T 140 mg" in inchiostro blu.

#### Temomedac 180 mg capsule rigide

Le capsule rigide (della lunghezza di 22 mm circa) hanno un corpo bianco opaco, un cappuccio con due righe di inchiostro rosso e sul corpo della capsula è stampato "T 180 mg" in inchiostro rosso.

#### Temomedac 250 mg capsule rigide

Le capsule rigide (della lunghezza di 22 mm circa) hanno un corpo bianco opaco, un cappuccio con due righe di inchiostro nero e sul corpo della capsula è stampato "T 250 mg" in inchiostro nero.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Temomedac è indicato nel trattamento di:

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

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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

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

#### Posologia

##### *Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi*

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

##### *Fase concomitante*

La TMZ è somministrata per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m<sup>2</sup> per 42 giorni in

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

- conta assoluta dei neutrofili (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- conta trombocitica  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Common Toxicity Criteria (CTC) per tossicità non ematologica  $\leq$  Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

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

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

#### *Fase in monoterapia*

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

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

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

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

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

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

b: TMZ deve essere interrotto se:

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

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

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

#### Popolazione speciale

##### Popolazione pediatrica

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

##### Pazienti con compromissione epatica o renale

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

##### Pazienti anziani

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

#### Modo di somministrazione

Le capsule rigide di Temomedac devono essere assunte a digiuno.

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

Se dopo somministrazione della dose si verifica vomito, non può essere somministrata una seconda

dose nello stesso giorno.

### **4.3 Controindicazioni**

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

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

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

#### Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

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

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

#### HBV

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

#### Meningoencefalite erpetica

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

#### Epatotossicità

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

diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

### Neoplasie maligne

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

### Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con la TMZ.

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

### Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

### Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

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

### Parametri di laboratorio

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

### Popolazione pediatrica

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

### Pazienti anziani (> 70 anni di età)

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

### Pazienti di sesso femminile

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

### Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con la TMZ devono essere avvertiti di non concepire un figlio per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del

trattamento (vedere paragrafo 4.6).

### Eccipienti

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

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

#### *Informazioni supplementari per Temomedac 20 mg capsule rigide*

L'eccipiente giallo tramonto FCF (E 110) presente nel guscio delle capsule può causare reazioni allergiche.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

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

La somministrazione di TMZ con il cibo determina un calo del 33 % nella  $C_{max}$  e del 9 % nell'area sotto la curva (AUC). Poiché non si può escludere che la variazione della  $C_{max}$  abbia significato clinico, Temomedac deve essere somministrato senza cibo.

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

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

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

### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne in gravidanza. In studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con 150 mg/m<sup>2</sup> di TMZ, è stata dimostrata teratogenicità e/o tossicità fetale (vedere paragrafo 5.3). Temomedac non deve essere somministrato a donne in gravidanza. Se deve essere preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

#### Allattamento

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

## Donne in età fertile

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

## Fertilità maschile

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

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

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

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

#### Esperienza dagli studi clinici

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

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

#### Tabella delle reazioni avverse

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

<i>Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide</i>	
<b>Infezioni ed infestazioni</b>	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite <sup>a</sup> , candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi <sup>†</sup> , meningoencefalite erpetica <sup>†</sup> , infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B <sup>†</sup> , herpes simplex, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite <sup>b</sup>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica <sup>†</sup> , pancitopenia, petecchie
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
<b>Patologie endocrine</b>	
Comune:	Sindrome Cushingoide <sup>c</sup>
Non comune:	Diabete insipido
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipopotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia <sup>d</sup> , parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione <sup>e</sup> , difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Comune:	Sordità <sup>f</sup> , vertigini, tinnito, otalgia <sup>g</sup>
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
<b>Patologie cardiache</b>	
Non comune:	Palpitazione
<b>Patologie vascolari</b>	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

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

*Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide*

- <sup>a</sup> Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica
- <sup>b</sup> Comprende gastroenterite, gastroenterite virale
- <sup>c</sup> Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing
- <sup>d</sup> Comprende neuropatia, neuropatia periferica, polineuropatia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica
- <sup>e</sup> Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio
- <sup>f</sup> Comprende sordità, sordità bilaterale, sordità neurosensoriale, sordità monolaterale
- <sup>g</sup> Comprende otalgia, fastidio auricolare
- <sup>h</sup> Comprende dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio addominale
- <sup>i</sup> Comprende edema periferico, tumefazione periferica
- <sup>j</sup> Comprende test della funzionalità epatica aumentato, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati
- <sup>k</sup> Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni
- <sup>†</sup> Compresi casi con esito fatale

### Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

#### *Risultati di laboratorio*

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

### Glioma maligno in recidiva o progressione

#### *Risultati di laboratorio*

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

#### *Sesso*

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

### Popolazione pediatrica

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

### **4.9 Sovradosaggio**

Sono state valutate clinicamente in pazienti dosi di 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m<sup>2</sup> (dose totale per ciclo nei 5 giorni). La tossicità ematologica è stata dose-limitante ed è stata riportata ad ogni dose ma è attesa come più grave alle dosi più alte. Un paziente ha assunto un sovradosaggio di 10.000 mg (dose totale per singolo ciclo, in 5 giorni) e le reazioni avverse riportate sono state pancitopenia, piressia, insufficienza multi-organo e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando effetti indesiderati che includevano soppressione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X 03

#### Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nel composto attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC). Si pensa che la citotossicità dell'MTIC sia dovuta principalmente alla alchilazione alla posizione O<sup>6</sup> della guanina con un'ulteriore alchilazione alla posizione N<sup>7</sup>. Si pensa che le lesioni citotossiche che si sviluppano conseguentemente coinvolgano la riparazione aberrante dell'addotto metilico.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi*

Un totale di 573 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o TMZ + RT (n = 287) o RT da sola (n = 286). I pazienti nel braccio TMZ + RT hanno ricevuto in concomitanza TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) una volta al giorno, iniziando al primo giorno della RT fino all'ultimo giorno della RT, per 42 giorni (con un massimo di 49 giorni). Questa fase è stata seguita dalla somministrazione di TMZ in monoterapia (150 – 200 mg/m<sup>2</sup>) nei Giorni 1 - 5 di ciascun ciclo di 28 giorni, fino a un massimo di 6 cicli, iniziando 4 settimane dopo la fine della RT. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto solo RT. Durante la RT e la terapia combinata con TMZ è stata richiesta una profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

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

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

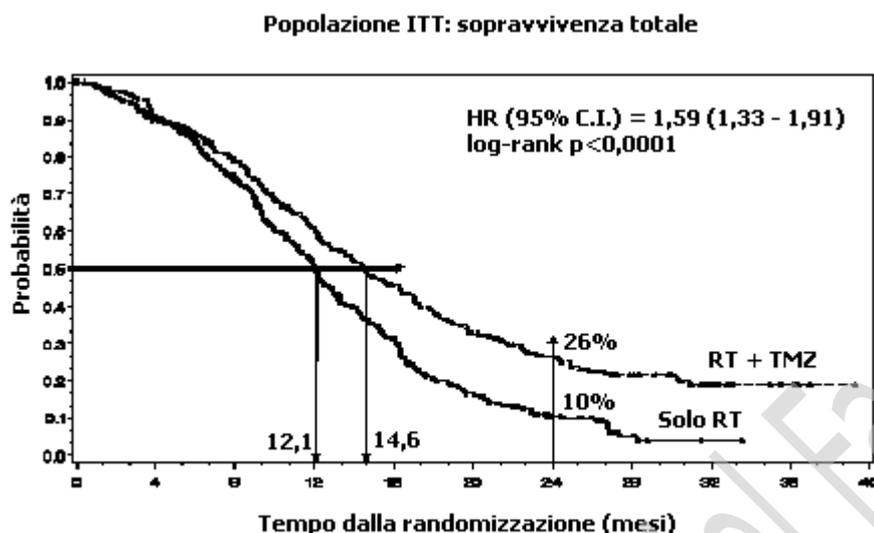


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

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

#### Glioma maligno in recidiva o progressione

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

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

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

## *Astrocitoma anaplastico ricorrente*

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

### Popolazione pediatrica

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

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazin-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O<sup>6</sup> e N<sup>7</sup> della guanina. Per quanto riguarda la AUC della TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è ~ 2,4 % e 23 %, rispettivamente. *In vivo*, t<sub>1/2</sub> di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, e pari a 1,8 h.

### Assorbimento

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

### Distribuzione

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

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

### Eliminazione

L'emivita (t<sub>1/2</sub>) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di <sup>14</sup>C è renale. In seguito a somministrazione orale circa il 5 %-10 % della dose viene recuperato immodificato nelle urine nelle 24 ore ed il resto escreto come acido temozolomide, 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC) o come metaboliti polari non identificati.

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

### Popolazioni speciali

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

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/m<sup>2</sup> per ciclo sia nei bambini che negli adulti.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Lattosio anidro  
Carbossimetilamido sodico Tipo A  
Silice colloidale anidra  
Acido tartarico  
Acido stearico

#### Involucro della capsula

Gelatina  
Titanio diossido (E 171)

Inchiostro di stampa

Temomedac 5 mg capsule rigide

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Titanio diossido (E 171)  
Ferro ossido giallo (E 172)  
Lacca di alluminio indaco carminio (E 132)

Temomedac 20 mg capsule rigide

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Titanio diossido (E 171)  
Lacca di alluminio giallo tramonto FCF (E 110)

Temomedac 100 mg capsule rigide

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Ferro ossido rosso (E 172)  
Ferro ossido giallo (E 172)  
Titanio diossido (E 171)

Temomedac 140 mg capsule rigide

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Lacca di alluminio indaco carminio (E 132)

Temomedac 180 mg capsule rigide

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Ferro ossido rosso (E 172)

Temomedac 250 mg capsule rigide

Gommalacca  
Ferro ossido nero (E 172)  
Glicole propilenico

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro color ambra con tappo bianco di polipropilene a prova di bambino, dotato di sigillo ad induzione di polietilene, contenenti 5 o 20 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

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

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Germania

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

EU/1/09/605/001-012

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 25 gennaio 2010.

Data del rinnovo più recente: 18 luglio 2014.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

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

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

Nome ed indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Germania

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

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

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

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

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

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

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

Non pertinente.