RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TEMOZOLOMIDE CRINOS 5/20/100/140/180/250 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 5/20/100/140/180/250 mg di temozolomide.

TEMOZOLOMIDE CRINOS 5 mg:
Eccipiente con effetto noto: Ogni capsula rigida contiene 87 mg di lattosio anidro.

TEMOZOLOMIDE CRINOS 20 mg:
Eccipiente con effetto noto: Ogni capsula rigida contiene 72 mg di lattosio anidro e giallo tramonto FCF (E110).

TEMOZOLOMIDE CRINOS 100 mg:
Eccipiente con effetto noto: Ogni capsula rigida contiene 84 mg di lattosio anidro.

TEMOZOLOMIDE CRINOS 140 mg:
Eccipiente con effetto noto: Ogni capsula rigida contiene 117 mg di lattosio anidro.

TEMOZOLOMIDE CRINOS 180 mg:
Eccipiente con effetto noto: Ogni capsula rigida contiene 150 mg di lattosio anidro.

TEMOZOLOMIDE CRINOS 250 mg:
Eccipiente con effetto noto: Ogni capsula rigida contiene 209 mg di lattosio anidro.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

TEMOZOLOMIDE CRINOS 5 mg:
Le capsule rigide hanno un corpo e testa di colore bianco opaco con impresse due strisce in inchiostro verde sulla testa e la scritta "T5 mg" in inchiostro verde sul corpo.

TEMOZOLOMIDE CRINOS 20 mg:
Le capsule rigide hanno un corpo e testa di colore bianco opaco con impresse due strisce in inchiostro arancione sulla testa e la scritta "T20 mg" in inchiostro arancione sul corpo.

TEMOZOLOMIDE CRINOS 100 mg:
Le capsule rigide hanno un corpo e testa di colore bianco opaco con impresse due strisce in inchiostro rosa sulla testa e la scritta "T100 mg" in inchiostro rosa sul corpo.

TEMOZOLOMIDE CRINOS 140 mg:
Le capsule rigide hanno un corpo e testa di colore bianco con impresse due strisce in inchiostro blu sulla testa e la scritta "T140 mg" in inchiostro blu sul corpo.

TEMOZOLOMIDE CRINOS 180 mg:

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Le capsule rigide hanno un corpo e testa di colore bianco opaco con impresse due strisce in inchiostro rosso sulla testa e la scritta "T180 mg" in inchiostro rosso sul corpo.

TEMOZOLOMIDE CRINOS 250 mg:
Le capsule rigide hanno un corpo e testa di colore bianco opaco con impresse due strisce in inchiostro nero sulla testa e la scritta "T250 mg" in inchiostro nero sul corpo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le capsule rigide di TEMOZOLOMIDE CRINOS sono indicate nel trattamento di:
- Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in concomitanza a radioterapia e in seguito come monoterapia.
- Bambini dai 3 anni di età, adolescenti e pazienti adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

TEMOZOLOMIDE CRINOS capsule rigide è somministrato in combinazione a radioterapia focale (fase concomitante) e successivamente in monoterapia per un massimo di 6 cicli di temozolomide (TMZ) (Fase in monoterapia).

Fase concomitante

TMZ è somministrato per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m^2 per 42 giorni in concomitanza a radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non saranno effettuate 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 (CAN) ≥ 1,5 x 10^9/l
- conta trombocitica ≥ 100 x 10^9/l

- Common Toxicity Criteria (CTC) per tossicità non ematologica ≤ Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tossicità	Interruzione di TMZ[a]	Cessazione di TMZ
conta assoluta dei neutrofili	≥ 0.5 e < 1.5 x 10^9/l	< 0.5 x 10^9/l
Conta trombocitica	≥ 10 e < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
Common Toxicity Criteria (CTC) per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea e vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: Il trattamento concomitante con TMZ può essere continuato se tutte le seguenti condizioni vengono soddisfatte:
Conta assoluta dei neutrofili ≥ 1.5 x 10^9/l; conta trombocitica ≥ 100 x 10^9/l; CTC per tossicità non ematologica ≤ Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ+RT, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. Il dosaggio del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m^2 una volta al giorno per 5 giorni seguito da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m^2 se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (CAN) è ≥ 1.5 x 10^9/l e la conta trombocitica è ≥ 100 x 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 mg/m^2 al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle **Tabelle 2 e 3.**

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

Tabella 2- Livelli di dose di TMZ in monoterapia

Livello posologico	Dose (mg/m²/die)	Note
–1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il ciclo 1
1	200	Dosi durante i Cicli 2-6 in assenza di tossicità

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

Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose[a]	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	< 1.0 x 10^9/l	Vedere nota b
Conta trombocitica	< 50 x 10^9/l	Vedere nota b
CTC Tossicità non-ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4[b]

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

a: i livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.
b: TMZ deve essere interrotto se:

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

Glioma maligno in recidiva o progressione in pazienti adulti e in pazienti pediatrici a partire dai 3 anni di età:

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

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

I pazienti di almeno 3 anni di età devono essere trattati con TMZ solo in caso di glioma maligno in recidiva o in 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 è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale o epatica

La farmacocinetica di TMZ in pazienti con funzionalità epatica normale è sovrapponibile a quella di pazienti con alterazioni medie o moderate della funzionalità epatica. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di TMZ in pazienti con grave compromissione epatica (Classe III di Child) o renale. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche di TMZ, è improbabile che nei pazienti con grave disfunzione epatica o disfunzione renale di qualsiasi entità sia richiesta una riduzione della dose. Si richiede comunque cautela durante la somministrazione di TMZ a questi pazienti.

Pazienti anziani

Un'analisi farmacocinetica su pazienti dai 19 ai 78 anni di età ha evidenziato che la clearance di TMZ non è influenzata dall'età. I pazienti anziani (> 70 anni di età) sembrano tuttavia essere maggiormente a rischio di sviluppare neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Metodo di somministrazione

TEMOZOLOMIDE CRINOS capsule rigide deve essere somministrato a digiuno.

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

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

4.3 Controindicazioni

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 di impiego

Polmonite da Pneumocystis jirovecii

Durante uno studio pilota i pazienti che hanno ricevuto TMZ e radioterapia in concomitanza seguendo una scheda 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 radioterapia in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta linfocitica è richiesta una profilassi contro la polmonite da PCP. Se si dovesse verificare linfopenia i pazienti devono continuare la profilassi fino a che la linfopenia non sia regredita ad un grado ≤ 1.

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

Epatotossicità

Danno epatico, tra cui insufficienza epatica fatale, è stato riportato nei pazienti trattati con TMZ (vedere paragrafo 4.8). Tests di funzionalità epatica al basale devono essere effettuati prima dell'inizio del trattamento. Se i tests sono anormali, i medici devono valutare il rischio/beneficio prima di iniziare la terapia con temozolomide compresa la possibilità di insufficienza epatica fatale. Per i pazienti in ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica dovrebbero essere ripetuti a metà di questo ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere controllati dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con alterazioni della funzionalità epatica significativa, i medici devono valutare il rischio/beneficio di continuare il trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

Neoplasie

Molto raramente sono stati segnalati anche casi di sindrome mielodisplastica e neoplasie secondarie, inclusa leucemia mieloide (vedere paragrafo 4.8).

Terapia anti-emetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.
È possibile somministrare una terapia anti-emetica prima od in seguito alla somministrazione di TMZ.

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Prima della dose iniziale di temozolomide in concomitanza, è raccomandata una profilassi antiemetica, mentre durante la fase in monoterapia la profilassi antiemetica è fortemente raccomandata.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti con glioma maligno in recidiva o in 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 soddisfatti i seguenti parametri di laboratorio: ANC ≥ 1.5 x 10^9/l e conta piastrinica ≥ 100 x 10^9/l. Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) oppure entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché ANC sia superiore a 1,5 x 10^9/l e la conta piastrinica sia superiore a 100 x 10^9/l. Se ANC si riduce a < 1,0 x 10^9/l o la conta delle piastrine è < 50 x 10^9/l durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono 100 mg/m^2, 150 mg/m^2 e 200 mg/m^2. La dose minima raccomandata è 100 mg/m^2.

Popolazione pediatrica

Non vi è esperienza clinica con l'uso di TMZ nei bambini con meno di 3 anni di età. L'esperienza nei bambini più grandi e negli adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Pazienti anziani (>70 anni di età)

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

Pazienti di sesso maschile

Agli uomini in trattamento con TMZ si raccomanda di non procreare fino a 6 mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti 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 TEMOZOLOMIDE CRINOS 20 mg
L'eccipiente giallo tramonto FCF (E110) incluso nelle capsule potrebbe causare reazioni allergiche.

4.5 Interazione con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo con gli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

Fertilità nei pazienti di sesso maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto agli uomini in trattamento con temozolomide si raccomanda di non procreare fino a 6 mesi dopo la conclusione del trattamento e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

TMZ ha un'influenza minima sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari per l'insorgenza di senso di affaticamento e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

4.8 Effetti indesiderati

Esperienza nell'ambito di studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ, se utilizzato in combinazione con RT o in monoterapia dopo RT per il glioblastoma multiforme di prima diagnosi, o come monoterapia nei pazienti con glioma in recidiva o in progressione, gli eventi avversi segnalati molto frequentemente sono stati simili: nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea e affaticamento. Convulsioni sono state riferite più comunemente nei pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi trattati in monoterapia, mentre eruzione cutanea è stata riportata molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi trattati con TMZ in concomitanza a RT e anche in monoterapia, e comunemente nel glioma ricorrente. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono state riportate frequentemente o molto frequentemente in entrambe le indicazioni (tabelle 4 e 5); la frequenza dei risultati di laboratorio di grado 3-4 viene illustrata dopo ogni tabella.

Nelle tabelle gli effetti indesiderati sono classificati per classe di organo e per frequenza. I raggruppamenti di frequenza sono definiti in base alla seguente convenzione: molto comune (≥ 1/10); comune (da ≥ 1/100 a < 1/10); non comune (da ≥ 1/1.000 a < 1/100); raro (da ≥ 1/10.000 a < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine decrescente di gravità.

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

La Tabella 4 elenca gli effetti indesiderati verificatisi nel corso del trattamento in pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi durante le fasi di trattamento concomitante e in monoterapia

Tabella 4: Effetti indesiderati verificatisi durante il trattamento concomitante e in monoterapia in pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi		
Classe sistemico-organica	**TMZ + RT concomitante** n=288*	**TMZ in monoterapia** N=224
Infezioni e infestazioni Comune: Non comune:	Infezione, *herpes simplex*, infezione della ferita, faringiti,candidosi orale	Infezione, candidosi orale *Herpes simplex*, Herpes zoster, Sintomi simil-influenzali
Patologie del sistema emolinfopoietico Comune: Non comune:	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia. Neutropenia febbrile, anemia	Neutropenia febbrile, trombocitopenia, anemia, leucopenia Linfopenia, petecchie
Patologie endocrine Non comune:	Sindrome Cushingoide	Sindrome Cushingoide
Disturbi del metabolismo e		

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

della nutrizione Molto comune: Comune: Non comune:	 Anoressia Iperglicemia, riduzione ponderale Ipopotassiemia, aumento della fosfatasi alcalina, aumento ponderale	 Anoressia Riduzione ponderale Iperglicemia, aumento ponderale
Disturbi psichiatrici Comune: Non comune:	 Ansia, labilità emotiva, insonnia Agitazione, apatia, disturbi del comportamento, depressione, allucinazioni	 Ansia, depressione, labilità emotiva, insonnia Allucinazioni, amnesia
Patologie del sistema nervoso Molto comune: Comune: Non comune:	 Cefalea Convulsioni, riduzione dello stato di coscienza, sonnolenza, afasia, compromissione dell'equilibrio, capogiri, confusione, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, neuropatia, parestesia, disturbi della parola, tremori Stato epilettico, disturbi extrapiramidali, epiparesi, atassia, disturbi cognitivi, disfasia, andatura anormale, iperestesia, ipoestesia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia periferica	 Convulsioni, cefalea Emiparesi, afasia, compromissione dell'equilibrio, sonnolenza, confusione, capogiri, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, disfasia, disturbo neurologico (NOS), neuropatia, neuropatia periferica, parestesia, disturbi della parola, tremori Emiplagia, atassia, disturbi alla coordinazione, andatura anormale, iperestesia, disturbi al sensorio
Patologie dell'occhio Comune: Non comune:	 Visione offuscata Emianopia, ridotta acutezza visiva, disturbi alla vista, alterazioni del campo visivo, dolore oculare	 Alterazioni del campo visivo, visione offuscata, diplopia Ridotta acutezza visiva, dolore oculare, secchezza oculare
Patologie dell'orecchio e del labirinto Comune: Non comune:	 Compromissione dell'udito Otite media, tinnito, iperacusia, otalgia	 Compromissione dell'udito, tinnito Sordità, vertigine, otalgia
Patologie cardiache Non comune:	 Palpitazioni	
Disturbi vascolari Comune:	 Emorragia, edema, edema agli	 Emorragia, trombosi venosa

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

	arti inferiori	profonda, edema agli altri inferiori
Non comune:	Emorragia cerebrale, ipertensione	Embolia polmonare, edema, edema periferico
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Comune:	Dispnea, tosse	Dispnea, tosse
Non comune:	Polmonite, infezione alle vie aeree superiori, congestione nasale	Polmonite, sinusite, infezione alle vie aeree superiori, bronchite
Patologie gastrointestinali		
Molto comune:	Stipsi, nausea, vomito	Stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, disfagia	Stomatite, diarrea, dispepsia, disfagia, secchezza delle fauci
Non comune:		Distensione addominale, incontinenza fecale, disturbi gastrointestinali (NOS), gastroenterite, emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Dermatite, pelle secca, eritema, prurito	Pelle secca, prurito
Non comune:	Esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, pigmentazione anormale	Eritema, pigmentazione anormale, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo		
Comune:	Debolezza muscolare, artralgia	Debolezza muscolare, artralgia, dolori muscolo-scheletrici, mialgia
Non comune:	Miopatia, mal di schiena, dolori muscolo-scheletrici, mialgia	Miopatia, mal di schiena
Patologie renali e urinarie		
Comune:	Frequente minzione, incontinenza urinaria	Incontinenza urinaria
Non comune:		Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		
Non comune:	Impotenza	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, mastodinia
Patologie		

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione Molto comune: Comune: Non comune:	 Affaticamento Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, edema facciale, dolore, alterazione del gusto Astenia, arrossamento, vampate di calore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, scolorimento della lingua, alterazioni dell'olfatto, sete	 Affaticamento Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, dolore, alterazione del gusto Astenia, edema facciale, dolore, peggioramento delle condizioni generali, disturbi dentali
Esami diagnostici Comune: Non comune:	 Aumento delle ALT Aumento degli enzimi epatici, aumento della Gamma GT, aumento della AST	 Aumento delle ALT

* Un paziente che è stato randomizzato nel braccio con sola RT, ha ricevuto TMZ + RT.

Risultati di laboratorio

È stata riscontrata mielosoppressione (neutropenia e trombocitopenia), che è la nota tossicità dose limitante per la maggior parte degli agenti citotossici, compreso TMZ. Quando l'alterazione dei parametri di laboratorio si somma agli effetti collaterali 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 in progressione

Negli studi clinici gli effetti indesiderati più comuni correlati al trattamento, sono stati i disturbi gastrointestinali, e precisamente nausea (43%) e vomito (36%). Questi effetti 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 grave è stata pari al 4%.

Nella Tabella 5 sono elencati gli effetti indesiderati riscontrati durante gli studi clinici nel glioma maligno in recidiva o in progressione e a seguito dell'immissione sul mercato di TMZ.

Tabella 5. Effetti indesiderati in pazienti con glioma maligno in recidiva o in progressione	
Infezioni e infestazioni	
Raro:	Infezioni opportunistiche, compresa polmonite da PCP
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Neutropenia o linfopenia (di grado 3-4), Trombocitopenia (di grado 3-4)

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Non comune:	Pancitopenia, anemia (di grado 3-4), leucopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Riduzione ponderale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea
Comune:	Sonnolenza, vertigini, parestesia
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Vomito, nausea, stipsi.
Comune:	Diarrea, dolore addominale, dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Comune:	Eruzioni cutanee, prurito, alopecia
Molto raro:	Eritema multiforme, eritrodermia, orticaria, esantema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, astenia, rigidità, malessere, dolore, alterazione del senso del gusto
Molto raro:	Reazioni allergiche, inclusa anafilassi, angioedema

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 di esperienza clinica vi sono stati 101 soggetti di sesso femminile e 169 soggetti di sesso maschile per i quali era disponibile una conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti di sesso femminile e 174 soggetti di sesso maschile per i quali era disponibile una conta di piastrine al nadir. Durante il primo ciclo di terapia si sono verificati tassi più alti di neutropenia di grado 4 (ANC $<0,5 \times 10^9$/l), 12% vs 5%, e di trombocitopenia ($<20 \times 10^9$/l), il 9% vs 3%, nelle donne rispetto agli uomini. In un gruppo di 400 soggetti con glioma ricorrente si è verificata neutropenia di grado 4 nel 8% dei soggetti di sesso femminile rispetto al 4% dei soggetti di sesso maschile e trombocitopenia di Grado 4 nel 8% dei soggetti di sesso femminile rispetto al 3% dei soggetti di sesso maschile nel primo ciclo di terapia. Nell'ambito di uno studio su 288 soggetti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi si è verificata neutropenia di grado 4 nel 3% dei soggetti di sesso femminile rispetto al 0% dei soggetti di sesso maschile e trombocitopenia di Grado 4 nel 1% dei soggetti di sesso femminile rispetto al 0% dei soggetti di sesso maschile nel primo ciclo di terapia.

<u>Popolazione pediatrica</u>

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 tollerabilità nei bambini sia simile a quella degli adulti. Non è stata stabilita la sicurezza di TMZ nei bambini di età inferiore a 3 anni.

Esperienza post-marketing

I seguenti ulteriori gravi effetti indesiderati sono stati segnalati durante esposizione post-marketing

*Tabella 6. Riassunto degli effetti riportati con temozolomide nella fase post-marketing**	
Patologie del sitema emolinfopoietico	
Molto raro:	pancitopenia prolungata, anemia aplastica [‡]
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Molto raro:	sindrome mielodisplastica (SMD), tumori secondari, incluso leucemia mieloide
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto raro:	polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria [‡]
Patologie epatobiliari	
Non nota:	aumento degli enzimi epatici, iperbilirubinemia, colestasi, epatite, danno epatico, insufficienza epatica[‡]
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto raro:	necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson

* Eventi classificati in base alla classificazione sistemica organica e utilizzo del prodotto post-marketing
[†] Compresi casi con esito fatale

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 all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sono state valutate clinicamente in pazienti dosi di 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m^2 (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 gli effetti indesiderati riportati sono stati pancitopenia, piressia, insufficienza multifunzionale e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando effetti indesiderati che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 X03

Meccanismo d'azione

TMZ 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 del MTIC sia dovuta principalmente alla alchilazione alla posizione O6 della guanina con un'ulteriore alchilazione alla posizione N7. Si pensa che le lesioni citotossiche che si sviluppano conseguentemente coinvolgano la riparazione aberrante dell'addotto metilico.

Sicurezza ed efficacia cliniche

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

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

TMZ è 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 prima diagnosi, ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza totale rispetto alla radioterapia da sola **(Figura 1)**.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

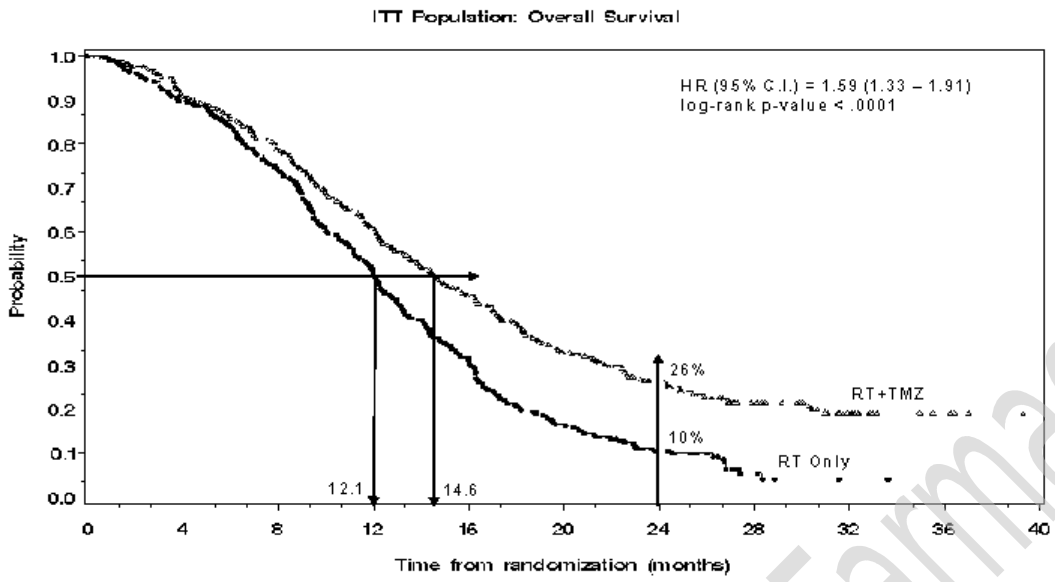

Figura 1 Curve di Kaplan-Meyer per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

I risultati dello studio non sono stati in linea nel sottogruppo di pazienti con un basso stato di performance (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.

<u>Glioma maligno in recidiva o in progressione</u>

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (stato di performance secondo Karnofsky [KPS]≥ 70), progressivo o recidivato dopo intervento chirurgico e radioterapia, sono stati ottenuti in due studi clinici con TMZ somministrato per via orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29% dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non comparativo e l'altro, condotto con TMZ e procarbazina su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosourea) era randomizzato e controllato. 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 basata sulla MRI è stata pari all'8%.

Nello studio randomizzato e controllato, 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 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 (log rank p = 0,33). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravviventi è stata significativamente maggiore nel braccio 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 di 80 o maggiore.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

medi 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 = da < 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 per via orale nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la sopravvivenza libera dalla progressione a 6 mesi è stata pari al 46%. La sopravvivenza mediana libera dalla progressione 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 l'istologia della popolazione eleggibile, 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

TMZ per via orale è stato studiato nei pazienti pediatrici (da 3 a 18 anni) affetti da glioma cerebrale recidivante o astrocitoma di alto grado ricorrente, in regime di somministrazione giornaliera per 5 giorni ogni 28 giorni. La tolleranza a TMZ è risultata simile a quella riscontrata negli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazol-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato in 5-amino-imidazol-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed in metilidrazina, che è ritenuta essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O6 e N7 della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è ~ 2.4% e 23%, rispettivamente. *In vivo*, $t_{1/2}$ di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, 1,8 h.

Assorbimento

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

Distribuzione

TMZ è caratterizzato da una bassa tendenza a legarsi alle proteine (dal 10% al 20%) e quindi non si prevede che interagisca con agenti che si legano fortemente alle proteine. Gli studi PET nell'uomo ed i dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale (CSF). La penetrazione nel CSF è stata confermata in un paziente; l'esposizione del CSF calcolata sulla base dell'AUC di TMZ, era circa il 30% di quella del plasma, risultato coerente con i dati nell'animale.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Eliminazione

L'emivita ($t_{1/2}$) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di ^{14}C è la renale. In seguito a somministrazione orale circa il 5% - 10% della dose viene recuperato immodificato nelle urine nelle 24 ore ed il resto escreto come 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 emivita sono indipendenti dalla dose.

Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica di pazienti con disfunzione 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^2 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 tre e sei cicli nel ratto e nel cane. I bersagli primari di tossicità includevano il midollo osseo, il sistema linforeticolare, i testicoli, il tratto gastrointestinale e, a dosi maggiori, che risultavano letali nel 60%-100% dei ratti e cani esaminati, si è verificata degenerazione della retina. La maggior parte degli effetti tossici si sono rivelati reversibili, fatta eccezione per gli eventi avversi a carico del sistema riproduttivo maschile e per la degenerazione retinica. Tuttavia, poiché le dosi che determinano la degenerazione retinica sono comprese nell'intervallo delle dosi letali, e non sono stati osservati effetti confrontabili negli studi clinici, non è stata attribuita rilevanza clinica a questo risultato.

TMZ è un agente alchilante embriotossico, teratogeno e genotossico. TMZ è più tossica nel ratto e nel cane che nell'uomo, e il dosaggio clinico si avvicina alla minima dose letale nel ratto e nel cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a sei cicli nel topo sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle e adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni preneoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro tre 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 Lista degli eccipienti

TEMOZOLOMIDE CRINOS 5 mg:

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Contenuto della capsula:
Lattosio anidro
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Silice colloidale anidra
Acido tartarico
Acido stearico

Involucro della capsula:
Gelatina
Titanio diossido (E171)

Inchiostro da stampa:
Shellac
Glicole propilenico
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Indigotina lacca di alluminio (E132)

TEMOZOLOMIDE CRINOS 20 mg:
Contenuto della capsula:
Lattosio anidro
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Silice colloidale anidra
Acido tartarico
Acido stearico

Involucro della capsula:
Gelatina
Titanio diossido (E171)

Inchiostro da stampa:
Shellac
Glicole propilenico
Titanio diossido (E171)
Giallo Tramonto FCF lacca di alluminio (E110)

TEMOZOLOMIDE CRINOS 100 mg:
Contenuto della capsula:
Lattosio anidro
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Silice colloidale anidra
Acido tartarico
Acido stearico

Involucro della capsula:
Gelatina
Titanio diossido (E171)

Inchiostro da stampa:
Shellac
Glicole propilenico
Ossido di ferro rosso (E172)
Ossido di ferro giallo (E 172)
Titanio diossido (E171)

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

TEMOZOLOMIDE CRINOS 140 mg:
Contenuto della capsula:
Lattosio anidro
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Silice colloidale anidra
Acido tartarico
Acido stearico

Involucro della capsula:
gelatina
Titanio diossido (E171)

Inchiostro da stampa:
Shellac
Glicole propilenico
Indigotina (E132) lacca di alluminio

TEMOZOLOMIDE CRINOS 180 mg:
Contenuto della capsula:
Lattosio anidro
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Silice colloidale anidra
Acido tartarico
Acido stearico

Involucro della capsula:
Gelatina
Titanio diossido (E171)

Inchiostro da stampa:
Shellac
Glicole propilenico
Ossido di ferro rosso (E172)

TEMOZOLOMIDE CRINOS 250 mg:
Contenuto della capsula:
Lattosio anidro
Carbossimetilamido sodico (Tipo A)
Silice colloidale anidra
Acido tartarico
Acido stearico

Involucro della capsula:
gelatina
Titanio diossido (E171)

Inchiostro da stampa:
Shellac
Ossido di ferro nero (E 172)
Glicole propilenico

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il prodotto dalla luce. Tenere il flacone ermeticamente chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone di vetro ambrato con capsula in polipropilene a prova di bambino dotata di un sigillo ad induzione di polietilene contenente 5 e 20 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Le capsule non devono essere aperte. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto della polvere in essa contenuta con la pelle o le mucose. Se TEMOZOLOMIDE CRINOS venisse in contatto con pelle o mucose, lavare immediatamente l'area interessata con abbondante acqua e sapone.

Si consiglia ai pazienti di tenere le capsule fuori della portata e della vista dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

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

Il personale in stato di gravidanza non deve maneggiare questo prodotto.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE PER L'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CRINOS S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

TEMOZOLOMIDE CRINOS 5 mg capsule, 5 capsule	AIC n. 039883018
TEMOZOLOMIDE CRINOS 5 mg capsule, 20 capsule	AIC n. 039883020
TEMOZOLOMIDE CRINOS 20 mg capsule, 5 capsule	AIC n. 039883032
TEMOZOLOMIDE CRINOS 20 mg capsule, 20 capsule	AIC n. 039883044
TEMOZOLOMIDE CRINOS 100 mg capsule, 5 capsule	AIC n. 039883057
TEMOZOLOMIDE CRINOS 100 mg capsule, 20 capsule	AIC n. 039883069
TEMOZOLOMIDE CRINOS 140 mg capsule, 5 capsule	AIC n. 039883071
TEMOZOLOMIDE CRINOS 140 mg capsule, 20 capsule	AIC n. 039883083
TEMOZOLOMIDE CRINOS 180 mg capsule, 5 capsule	AIC n. 039883095
TEMOZOLOMIDE CRINOS 180 mg capsule, 20 capsule	AIC n. 039883107
TEMOZOLOMIDE CRINOS 250 mg capsule, 5 capsule	AIC n. 039883119
TEMOZOLOMIDE CRINOS 250 mg capsule, 20 capsule	AIC n. 039883121

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

15 Novembre 2010

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 31/01/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).