

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 5 mg capsule rigide.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 168 mg di lattosio anidro.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida di colore verde/bianco, con stampato 'TMZ' sull'involucro e '5' sul corpo.

Ogni capsula è lunga circa 15 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Accord è indicato nel trattamento di:

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

#### Posologia

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

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

##### *Fase concomitante*

TMZ è somministrato per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m<sup>2</sup> per 42 giorni in concomitanza 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 (CAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Conta trombocitica  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica  $\leq$  Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

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

Tossicità	Interruzione di TMZ <sup>a</sup>	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 e vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

<sup>a</sup> : il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni sono 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 + fase di RT, 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 seguito 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 (CAN) è  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , e la conta trombocitica è  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di 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). La dose deve essere ridotta e la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

**Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia**

Livello di dose	Dose ( $\text{mg/m}^2$ /die)	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dose 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 <sup>a</sup>	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>

<sup>a</sup> : I livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.

<sup>b</sup> : TMZ deve essere interrotto se:

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

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

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> una volta al giorno, per 5 giorni in assenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazioni speciali

##### *Popolazione pediatrica*

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

##### *Pazienti con insufficienza epatica o renale*

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

##### *Pazienti anziani*

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

#### Modo di somministrazione

Temozolomide Accord deve essere assunto a digiuno.

Le capsule devono essere inghiottite 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 nel paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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*

Durante uno studio pilota i pazienti che hanno ricevuto TMZ e RT in concomitanza seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RTP 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 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. Sono stati segnalati casi di insufficienza respiratoria letale in pazienti trattati con TMZ, in particolare in combinazione con desametasone o con 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.

##### Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati casi di danno epatico, inclusa l'insufficienza epatica fatale.

Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica basali. Qualora fossero anormali, la decisione di iniziare il trattamento con temozolomide deve essere presa dal medico valutando il beneficio/rischio inclusa la potenziale insufficienza epatica fatale.

Per i pazienti sottoposti ad un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà ciclo. In tutti i pazienti i test di funzionalità epatica devono essere effettuati dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere valutati dal medico. La tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'inizio del trattamento con temozolomide.

##### Meningoencefalite erpetica

Successivamente alla commercializzazione sono stati osservati casi di meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali) in pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi con co-somministrazione di steroidi,.

##### Neoplasie

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

##### Terapia antiemetica:

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

#### Pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi:

E' 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 soddisfatti i seguenti parametri di laboratorio: CAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) ed entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché CAN sia  $> 1,5 \times 10^9/l$  e la conta piastrinica sia  $> 100 \times 10^9/l$ . Se CAN si riduce a  $< 1,0 \times 10^9/l$  o la conta delle piastrine è  $< 50 \times 10^9/l$  durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono 100 mg/m<sup>2</sup>, 150 mg/m<sup>2</sup>, e 200 mg/m<sup>2</sup>. La dose più bassa raccomandata è di 100 mg/m<sup>2</sup>.

#### Popolazione pediatrica

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

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

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

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### Lattosio

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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).

La somministrazione di TMZ con il cibo determina un calo del 33 % nella C<sub>max</sub> e del 9% nell'area sotto la curva (AUC).

Poichè non si può escludere che la variazione della  $C_{max}$  abbia significato clinico, Temozolomide Accord 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 hanno alterato la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico era associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poichè 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**

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

TMZ 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).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ, sia in trattamento concomitante con RT sia in monoterapia dopo RT per il glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, o in monoterapia in pazienti con glioma in recidiva o progressione, le reazioni avverse molto comuni riportate erano simili: nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea e affaticabilità.

Le convulsioni sono state riportate molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno ricevuto monoterapia, e il rash è stato riportato molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno assunto TMZ in concomitanza a RT ed anche in monoterapia e comunemente nel glioma in recidiva. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni o molto comuni in entrambe le indicazioni (Tabelle 4 e 5), la frequenza dei gradi 3-4 dei valori di laboratorio è riportata dopo ciascuna tabella.

Nelle tabelle, gli effetti indesiderati sono classificati 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

### Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

Tabella 4: Effetti indesiderati verificatisi durante le fasi di trattamento concomitante e di monoterapia in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

Classificazione per sistemi e organi	TMZ + RT concomitante n=288*	TMZ monoterapia n=224
Infezioni e infestazioni		
Comune:	Infezione, <i>Herpes simplex</i> , infezione della ferita, faringite, candidiasi orale	Infezione, candidiasi orale
Non comune:		<i>Herpes simplex</i> , Herpes zoster, sintomi di tipo influenzale
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Comune	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia	Neutropenia febbrile, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Non comune:	Neutropenia febbrile, anemia	Linfopenia, petecchie
Patologie endocrine		
Non comune	Sindrome Cushingoide	Sindrome Cushingoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune	Anoressia	Anoressia
Comune	Iperglicemia, diminuzione di peso	Diminuzione di peso
Non comune	Ipotassiemia, aumento della fosfatasi alcalina, aumento di peso	Iperglicemia, aumento di peso
Disturbi psichiatrici		
Comune	Ansia, labilità emotiva, insonnia	Ansia, depressione, labilità emotiva, insonnia
Non comune	Agitazione, apatia, disturbi del	Allucinazioni, amnesia



	comportamento, depressione, allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune	Cefalea	Convulsioni, cefalea
Comune	Convulsioni, diminuzione dello stato di coscienza, sonnolenza, afasia, disturbi dell'equilibrio, vertigini, confusione, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, neuropatia, parestesia, disturbi della parola, tremore	Emiparesi, afasia, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, confusione, vertigini, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, disfasia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia, neuropatia periferica, parestesia, disturbi della parola, tremore
Non comune	Stato epilettico, disturbi extrapiramidali, emiparesi, atassia, disturbi cognitivi, disfasia, andatura anormale, iperestesia, ipoestesia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia periferica	Emiplegia, atassia, disturbi della coordinazione, andatura anormale, iperestesia, disturbi sensoriali
Patologie dell'occhio		
Comune	Visione confusa	Alterazioni del campo visivo, visione confusa, diplopia
Non comune	Emianopsia, ridotta acutezza visiva, disturbi della vista, alterazioni del campo visivo, dolore agli occhi	Ridotta acutezza visiva, dolore agli occhi, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto		
Comune	Disturbi dell'udito	Disturbi dell'udito, acufene
Non comune	Otite media, acufene, iperacusia, otalgia	Sordità, vertigini, otalgia
Patologie cardiache		
Non comune	Palpitazione	
Patologie vascolari		
Comune	Emorragia, edema agli arti inferiori	Emorragia, trombosi venosa profonda, edema agli arti 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 delle alte vie respiratorie, congestione nasale	Polmonite, sinusite, infezione delle alte vie respiratorie, bronchite
Patologie gastrointestinali		
Molto comune:	Stipsi, nausea, vomito	Stipsi, nausea, vomito
Comune	Stomatite, diarrea, dolori addominali, dispepsia, disfagia	Stomatite, diarrea, dispepsia, disfagia, secchezza della bocca
Non comune:		Gonfiore addominale, incontinenza fecale, patologie gastrointestinali (NOS), gastroenterite, emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune:	Rash, alopecia	Rash, alopecia
Comune:	Dermatite, pelle secca, eritema,	Pelle secca, prurito

	prurito	
Non comune:	Esfoliazione della pelle, reazione fotosensibile, anomalie della pigmentazione	Eritema, anomalie della pigmentazione, incremento della sudorazione
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo		
Comune:	Debolezza muscolare, artralgia	Debolezza muscolare, artralgia, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Non comune:	Miopatia, dolore alla schiena, dolore muscoloscheletrico, mialgia	Miopatia, dolore alla schiena
Patologie renali ed urinarie		
Comune:	Minzione frequente, incontinenza urinaria	Incontinenza urinaria
Non comune:		Disuria
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella		
Non comune:	Impotenza	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore alla mammella
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune:	Affaticamento	Affaticamento
Comune:	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, edema facciale, dolore, alterazione del gusto	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, dolore, alterazione del gusto
Non comune:	Astenia, arrossamento, vampate di calore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, scolorimento della lingua, alterazione dell'olfatto, sete	Astenia, edema facciale, dolore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, disturbi dentali
Esami diagnostici		
Comune:	Aumento delle ALT	Aumento delle ALT
Non comune:	Aumento degli enzimi epatici, aumento della Gamma GT, aumento della AST	

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

#### *Risultati di laboratorio*

E' 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 alle reazioni avverse durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8% dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofilici di Grado 3 o 4 comprendente reazioni neutropeniche. Nel 14% dei pazienti che hanno ricevuto TMZ sono state osservate alterazioni trombotiche di Grado 3 o 4, compresi eventi trombotici.

#### *Glioma maligno in recidiva o progressione*

Negli studi clinici gli effetti indesiderati più frequenti correlati al trattamento, sono stati i disturbi gastrointestinali, e precisamente nausea (43%) e vomito (36%). Questi eventi 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 elencate le reazioni avverse riscontrate durante gli studi clinici nel glioma maligno in recidiva o progressione e a seguito dell'immissione di temozolomide(TMZ).

Tabella 5. Eventi avversi in pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Infezioni e infestazioni	
Raro:	Infezioni opportunistiche, compresa PCP
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4)
Non comune:	Pancitopenia, anemia (grado 3-4), leucopenia
Patologie del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Calo 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:	Rash, prurito, alopecia
Molto raro:	Eritema multiforme, eritroderma, orticaria, esantema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, astenia, brividi, malessere generale, dolore, alterazione del gusto
Molto raro:	Reazioni allergiche, compresa 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%. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

#### *Sesso*

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ( $CAN < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12% contro 5%, e trombocitopenia ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9 % contro 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 contro il 4 % di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8 % di soggetti

femmine contro 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 contro lo 0% dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1% di soggetti femmine contro lo 0% di maschi, al primo ciclo di terapia.

### Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatriche (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.

### Esperienza post-marketing

I seguenti eventi avversi sono stati identificati in aggiunta nell'esperienza post-marketing:

<i>Tabella 6. Sommario degli eventi riportati con temozolemide nell'esperienza post-marketing*</i>	
<b>Infezioni ed infestazioni*</b>	
Non comune:	infezione da citomegalovirus, riattivazione di infezione come infezione da citomegalovirus, infezione da virus dell'epatite B <sup>†</sup> , meningoencefalite erpetica <sup>†</sup> , sepsi <sup>†</sup>
<b>Patologie del sangue e del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica <sup>†</sup>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	
Molto raro:	Sindrome mielodisplastica (MDS), neoplasia secondarie che comprendono la leucemia mieloide
<b>Patologie endocrine*</b>	
Non comune:	diabete insipido
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto raro:	Polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria <sup>†</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	Aumento degli enzimi epatici
Non comune	Iperbilirubineami, colestasi, epatite, danno epatico, insufficienza epatica <sup>†</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto raro	Necrosi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson

\* Stima delle frequenze basata su rilevanti lavori clinici.

<sup>†</sup> Comprende i 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 avve rsa 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 multiorgano e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando reazioni avverse che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria la valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

### **5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC L01A X03  
Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nell'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) oppure RT da sola (n=286). I pazienti del braccio TMZ + RT hanno ricevuto in concomitanza temozolomide (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 in monoterapia di TMZ (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* pneumonia (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 for 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).

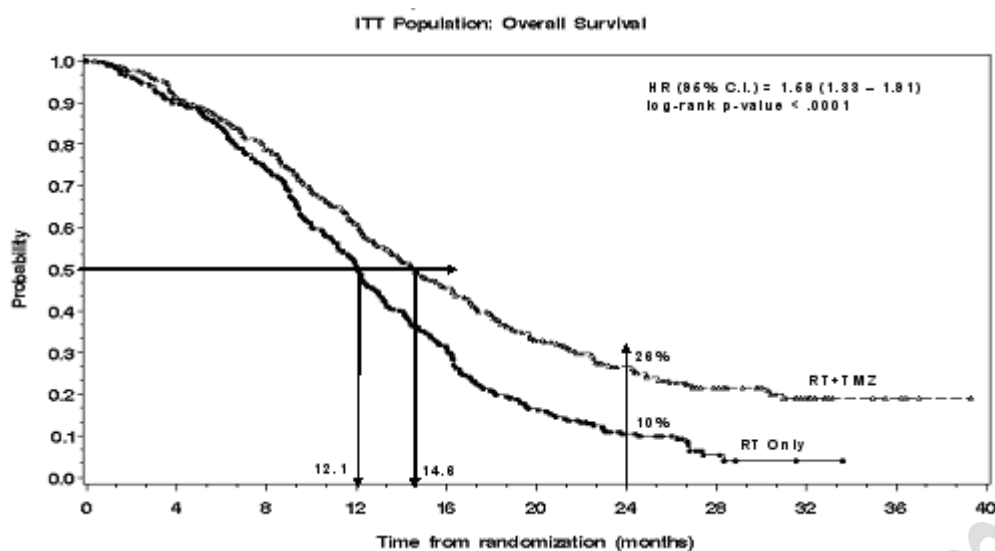


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione intent-to-treat)

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 rispetto alla procarbazina su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosurea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante scansione 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 scansione 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% vs. 8% rispettivamente – chi-quadrato  $p = 0,008$ ) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e di 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 di  $\geq 80$ .

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  $p = < 0,01$  a 003).

#### Astrocitoma anaplastico ricorrente

In uno studio multicentrico, globale, 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 o il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

### Popolazione pediatrica

TMZ orale è 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 a TMZ è risultata simile agli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O<sup>6</sup> e N<sup>7</sup> della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC ed 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, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (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

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

### Eliminazione

L'emivita (t<sub>1/2</sub>) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di <sup>14</sup>C è la renale. In seguito a somministrazione orale dal 5% al 10% circa della dose viene recuperata immodificata 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. La clearance plasmatica, il volume di distribuzione e il tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

### Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di

farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/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 tre e sei cicli nel ratto e nel cane. I bersagli primari di tossicità includevano il midollo osseo, il sistema linforeticolare, i testicoli, e il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori che risultavano letali tra il 60% e il 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 le reazioni avverse 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 per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a sei cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

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

## 6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

Lattosio anidro  
Silice colloidale anidra  
Sodio amido glicolato tipo A  
Acido tartarico  
Acido stearico

#### Involucro della capsula da 5 mg:

Gelatina  
Acqua  
Biossido di titanio (E171)  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Indaco carminio (E132)

#### Inchiostro di stampa:

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Ossido di ferro nero (E 172)  
Potassio idrossido

### 6.2 Incompatibilità



Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Flacone

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nel flacone originale.

Tenere il flacone ben chiuso.

Bustina

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

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

Flacone

Flaconi di vetro tipo III ambrato con chiusure in polipropilene a prova di bambino e un essiccante, contenenti 5 o 20 capsule.

La confezione contiene un flaconcino.

Bustina

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

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide sigillate individualmente nelle bustine.

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 Temozolomide Accord venisse a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

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

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex,  
HA1 4HF,  
Regno Unito

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

EU/1/10/615/001  
EU/1/10/615/002  
EU/1/10/615/025  
EU/1/10/615/026

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

Data di prima autorizzazione: 15 March 2010

Data dell'ultimo rinnovo: 12 gennaio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 20 mg capsule rigide.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida di colore giallo/bianco, con stampato 'TMZ' sull'involucro e '20' sul corpo.

Ogni capsula è lunga circa 11 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Accord è indicato nel trattamento di:

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

#### Posologia

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

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

##### *Fase concomitante*

TMZ è somministrato per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m<sup>2</sup> per 42 giorni in concomitanza 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 (CAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Conta trombocitica  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica  $\leq$  Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

<u>Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ</u>		
Tossicità	Interruzione di TMZ <sup>a</sup>	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 e vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

<sup>a</sup> : Il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni sono 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 + fase di RT, 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 seguito 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 (CAN) è  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , e la conta trombocitica è  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di 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). La dose deve essere ridotta e la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia

Livello di dose	TMZ dose ( $\text{mg/m}^2$ /die)	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dose 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 <sup>a</sup>	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>
<sup>a</sup> : I livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2. <sup>b</sup> : TMZ deve essere interrotto se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• il livello di dose -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) provoca ancora tossicità inaccettabile</li> <li>• dopo la riduzione della dose si verifica ancora lo stesso Grado 3 di tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito).</li> </ul>		

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

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> 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, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

*Pazienti con insufficienza epatica o renale*

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

*Pazienti anziani*

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

*Modo di somministrazione*

Temozolomide Accord deve essere assunto a digiuno.

Le capsule devono essere inghiottite 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 nel paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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*

Durante uno studio pilota i pazienti che hanno ricevuto TMZ e RT in concomitanza seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta 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 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. Sono stati segnalati casi di insufficienza respiratoria letale in pazienti trattati con TMZ, in particolare in combinazione con desametasone o con 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.

##### Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati casi di danno epatico, inclusa l'insufficienza epatica fatale.

Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica basali. Qualora fossero anormali, la decisione di iniziare il trattamento con temozolomide deve essere presa dal medico valutando il beneficio/rischio inclusa la potenziale insufficienza epatica fatale.

Per i pazienti sottoposti ad un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà ciclo. In tutti i pazienti i test di funzionalità epatica devono essere effettuati dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere valutati dal medico. La tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'inizio del trattamento con temozolomide.

##### Meningoencefalite erpetica

Successivamente alla commercializzazione sono stati osservati casi di meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali) in pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi con co-somministrazione di steroidi.

##### Neoplasie

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

##### Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

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

E' 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 soddisfatti i seguenti parametri di laboratorio: CAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) ed entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché CAN sia  $> 1,5 \times 10^9/l$  e la conta piastrinica sia  $> 100 \times 10^9/l$ . Se CAN si riduce a  $< 1,0 \times 10^9/l$  o la conta delle piastrine è  $< 50 \times 10^9/l$  durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$ , 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 di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età.

L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

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

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### Lattosio

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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).

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

Poichè non si può escludere che la variazione della  $C_{max}$  abbia significato clinico, Temozolomide Accord 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 hanno alterato la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico era associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poichè 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**

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

TMZ 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).



## 4.8 Effetti indesiderati

### Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ, sia in trattamento concomitante con radioterapia sia in monoterapia dopo RT per il glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, o in monoterapia in pazienti con glioma in recidiva o progressione, le reazioni avverse molto comuni riportate erano simili: nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea e affaticabilità.

Le convulsioni sono state riportate molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno ricevuto monoterapia, e il rash è stato riportato molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno assunto TMZ in concomitanza a RT ed anche in monoterapia e comunemente nel glioma in recidiva. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni o molto comuni in entrambe le indicazioni (Tabelle 4 e 5), la frequenza dei gradi 3-4 dei valori di laboratorio è riportata dopo ciascuna tabella.

Nelle tabelle, gli effetti indesiderati sono classificati 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

### Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

La Tabella 4 elenca le reazioni avverse verificatisi nel corso del trattamento in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi durante le fasi di trattamento concomitante in monoterapia.

Tabella 4: Reazioni avverse verificatisi durante le fasi di trattamento concomitante e di monoterapia in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

Classificazione per sistemi e organi	TMZ + RT concomitante n=288*	TMZ monoterapia n=224
Infezioni e infestazioni		
Comune:	Infezione, <i>Herpes simplex</i> , infezione della ferita, faringite, candidiasi orale	Infezione, candidiasi orale
Non comune:		<i>Herpes simplex</i> , Herpes zoster, sintomi di tipo influenzale
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Comune	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia	Neutropenia febbrile, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Non comune:	Neutropenia febbrile, anemia	Linfopenia, petecchie
Patologie endocrine		
Non comune	Sindrome Cushingoide	Sindrome Cushingoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune	Anoressia	Anoressia
Comune	Iperglicemia, diminuzione di peso	Diminuzione di peso
Non comune	Ipotassiemia, aumento della fosfatasi alcalina, aumento di peso	Iperglicemia, aumento di peso
Disturbi psichiatrici		
Comune	Ansia, labilità emotiva, insonnia	Ansia, depressione, labilità emotiva, insonnia
Non comune	Agitazione, apatia, disturbi del	Allucinazioni, amnesia

	comportamento, depressione, allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune	Cefalea	Convulsioni, cefalea
Comune	Convulsioni, diminuzione dello stato di coscienza, sonnolenza, afasia, disturbi dell'equilibrio, vertigini, confusione, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, neuropatia, parestesia, disturbi della parola, tremore	Emiparesi, afasia, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, confusione, vertigini, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, disfasia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia, neuropatia periferica, parestesia, disturbi della parola, tremore
Non comune	Stato epilettico, disturbi extrapiramidali, emiparesi, atassia, disturbi cognitivi, disfasia, andatura anormale, iperestesia, ipoestesia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia periferica	Emiplegia, atassia, disturbi della coordinazione, andatura anormale, iperestesia, disturbi sensoriali
Patologie dell'occhio		
Comune	Visione confusa	Alterazioni del campo visivo, visione confusa, diplopia
Non comune	Emianopsia, ridotta acutezza visiva, disturbi della vista, alterazioni del campo visivo, dolore agli occhi	Ridotta acutezza visiva, dolore agli occhi, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto		
Comune	Disturbi dell'udito	Disturbi dell'udito, acufene
Non comune	Otite media, acufene, iperacusia, otalgia	Sordità, vertigini, otalgia
Patologie cardiache		
Non comune	Palpitazione	
Patologie vascolari		
Comune	Emorragia, edema agli arti inferiori	Emorragia, trombosi venosa profonda, edema agli arti 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 delle alte vie respiratorie, congestione nasale	Polmonite, sinusite, infezione delle alte vie respiratorie, bronchite
Patologie gastrointestinali		
Molto comune:	Stipsi, nausea, vomito	Stipsi, nausea, vomito
Comune	Stomatite, diarrea, dolori addominali, dispepsia, disfagia	Stomatite, diarrea, dispepsia, disfagia, secchezza della bocca
Non comune:		Gonfiore addominale, incontinenza fecale, patologie gastrointestinali (NOS), gastroenterite, emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune:	Rash, alopecia	Rash, alopecia
Comune:	Dermatite, pelle secca, eritema,	Pelle secca, prurito

	prurito	
Non comune:	Esfoliazione della pelle, reazione fotosensibile, anomalie della pigmentazione	Eritema, anomalie della pigmentazione, incremento della sudorazione
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo		
Comune:	Debolezza muscolare, artralgia	Debolezza muscolare, artralgia, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Non comune:	Miopatia, dolore alla schiena, dolore muscoloscheletrico, mialgia	Miopatia, dolore alla schiena
Patologie renali ed urinarie		
Comune:	Minzione frequente, incontinenza urinaria	Incontinenza urinaria
Non comune:		Disuria
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella		
Non comune:	Impotenza	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore alla mammella
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune:	Affaticamento	Affaticamento
Comune:	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, edema facciale, dolore, alterazione del gusto	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, dolore, alterazione del gusto
Non comune:	Astenia, arrossamento, vampate di calore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, scolorimento della lingua, alterazione dell'olfatto, sete	Astenia, edema facciale, dolore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, disturbi dentali
Esami diagnostici		
Comune:	Aumento delle ALT	Aumento delle ALT
Non comune:	Aumento degli enzimi epatici, aumento della Gamma GT, aumento della AST	

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

#### *Risultati di laboratorio*

E' 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 alle reazioni avverse durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8% dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofilici di Grado 3 o 4 comprendente reazioni neutropeniche. Nel 14% dei pazienti che hanno ricevuto TMZ sono state osservate alterazioni trombotiche di Grado 3 o 4, compresi eventi trombotici.

#### *Glioma maligno in recidiva o progressione*

Negli studi clinici gli effetti indesiderati più frequenti correlati al trattamento, sono stati i disturbi gastrointestinali, e precisamente nausea (43%) e vomito (36%). Queste reazioni sono state 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 elencate le reazioni avverse riscontrate durante gli studi clinici nel glioma maligno in recidiva o progressione e a seguito dell'immissione di TMZ.

Tabella 5. Eventi avversi in pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Infezioni e infestazioni	
Raro:	Infezioni opportunistiche, compresa PCP
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4)
Non comune:	Pancitopenia, anemia (grado 3-4), leucopenia
Patologie del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Calo 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:	Rash, prurito, alopecia
Molto raro:	Eritema multiforme, eritroderma, orticaria, esantema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, astenia, brividi, malessere generale, dolore, alterazione del gusto
Molto raro:	Reazioni allergiche, compresa 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%. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

#### *Sesso*

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ( $CAN < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12% contro 5%, e trombocitopenia ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9% contro 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 contro il 4% di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine

contro 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 contro lo 0% dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1% di soggetti femmine contro lo 0% di maschi, al primo ciclo di terapia.

### Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatriche (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.

### Esperienza post-marketing

I seguenti eventi avversi sono stati identificati in aggiunta nell'esperienza post-marketing:

<i>Tabella 6. Sommario degli eventi riportati con temozolomide nell'esperienza post-marketing</i>	
<b>Infezioni ed infestazioni*</b>	
Non comune:	infezione da citomegalovirus, riattivazione di infezione come infezione da citomegalovirus, infezione da virus dell'epatite B <sup>†</sup> , meningoencefalite erpetica <sup>†</sup> , sepsi <sup>†</sup>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica <sup>†</sup>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	
Molto raro:	Sindrome mielodisplastica (MDS), neoplasie secondarie che comprendono la leucemia mieloide
<b>Patologie endocrine*</b>	
Non comune:	diabete insipido
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto raro:	Polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria <sup>†</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune	Aumento degli enzimi epatici
Non comune	Iperbilirubinemia, colestasi, epatite, danno epatico, insufficienza epatica <sup>†</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto raro:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson

\*Stima delle frequenze basata su rilevanti lavori clinici.

<sup>†</sup> Comprende i 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 [riportato nell'Allegato V.](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Template\\_or\\_form/2013/03/WC500139752.doc](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

## 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 multiorgano e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando reazioni avverse che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria la valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03

#### Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nell'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) oppure RT da sola (n=286). I pazienti del 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 in monoterapia di TMZ (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* pneumonia (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 for 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 miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza totale (OS) rispetto a RT da sola (Figura 1).

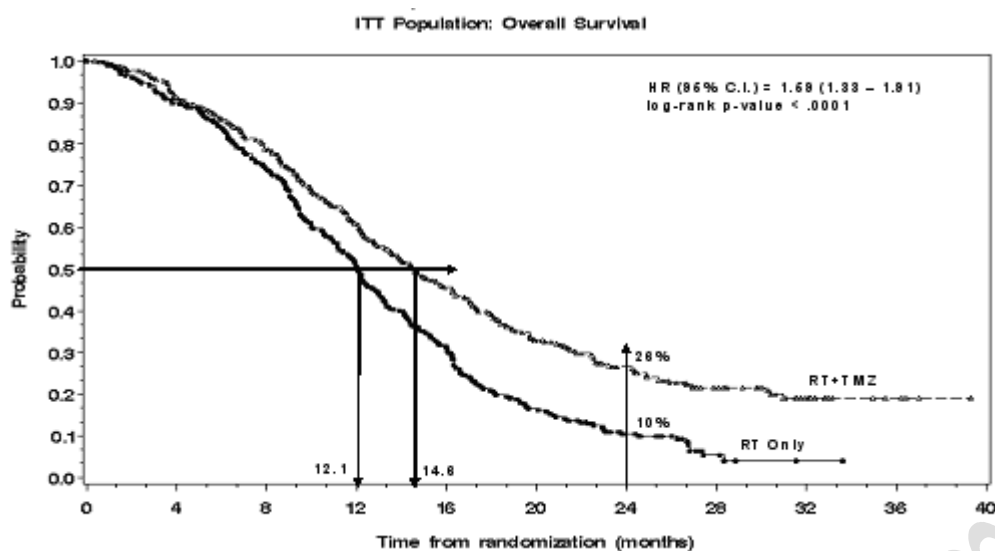


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione intent-to-treat)

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 rispetto alla procarbazina su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosurea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante scansione 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 scansione 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% vs. 8% rispettivamente – chi-quadrato  $p = 0,008$ ) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e di 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 di  $\geq 80$ .

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  $p = < 0,01$  a 003).

#### *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 o il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

### Popolazione pediatrica

TMZ orale è 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 a TMZ è risultata simile agli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazin-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O<sup>6</sup> e N<sup>7</sup> della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC ed 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, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (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

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

### Eliminazione

L'emivita (t<sub>1/2</sub>) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di <sup>14</sup>C è la renale. In seguito a somministrazione orale dal 5% al 10% circa della dose viene recuperata immodificata 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. La clearance plasmatica, il volume di distribuzione e il tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

### Popolazioni speciali

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



I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/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, e il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori che risultavano letali tra il 60% e il 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 le reazioni avverse a carico del sistema riproduttivo maschile e per la degenerazione retinica. Tuttavia, poichè 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 per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

Lattosio anidro  
Silice colloidale anidra  
Sodio amido glicolato tipo A  
Acido tartarico  
Acido stearico

#### Involucro della capsula:

Gelatina, acqua, biossido di titanio (E171) e ossido di ferro giallo (E172).

#### Inchiostro di stampa:

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Ossido di ferro nero (E 172)  
Potassio idrossido

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

Flacone

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità, conservare nel flacone originale.

Tenere il flacone ben chiuso.

Bustina

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità, conservare nella confezione originale.

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

Flaconi di vetro tipo III ambrato con chiusure in polipropilene a prova di bambino e un essiccante, contenenti 5 o 20 capsule.

La confezione contiene un flaconcino

Bustina

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

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide sigillate individualmente nelle bustine.

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 Temozolomide Accord venisse a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

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

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex,  
HA1 4HF,  
Regno Unito

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

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

EU/1/10/615/027

EU/1/10/615/028

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

Data di prima autorizzazione: 15 marzo 2010  
Data dell'ultimo rinnovo: 12 gennaio 2015

#### **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/>

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 100 mg capsule rigide.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida contiene 73 mg di lattosio anidro.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida di colore rosa/bianco, con stampato 'TMZ' sull'involucro e '100' sul corpo.

Ogni capsula è lunga circa 15 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Accord è indicato nel trattamento di:

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

#### Posologia

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

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

#### *Fase concomitante*

TMZ è somministrato per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m<sup>2</sup> per 42 giorni in concomitanza 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 (CAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Conta trombocitica  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica  $\leq$  Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

<u>Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ</u>		
Tossicità	Interruzione di TMZ <sup>a</sup>	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 e vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni sono 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 + fase di RT, 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 seguito 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 (CAN) è  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , e la conta trombocitica è  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di 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). La dose deve essere ridotta e la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia

Livello di dose	Dose ( $\text{mg/m}^2$ /die) di TMZ	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dose 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 <sup>a</sup>	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	CTC Grado 3	CTC Grado 4 <sup>b</sup>

(eccetto per alopecia, nausea, vomito)		
<sup>a</sup> : I livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2. <sup>b</sup> : TMZ deve essere interrotto se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• il livello di dose -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) provoca ancora tossicità inaccettabile</li> <li>• dopo la riduzione della dose si verifica ancora lo stesso Grado 3 di tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito).</li> </ul>		

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

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> 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, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

*Pazienti con insufficienza epatica o renale*

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

*Pazienti anziani*

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

*Modo di somministrazione*

Temozolomide Accord deve essere assunto a digiuno.

Le capsule devono essere inghiottite 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 nel paragrafo 6.1..

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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*

Durante uno studio pilota i pazienti che hanno ricevuto TMZ e RT in concomitanza seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta 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 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. Sono stati segnalati casi di insufficienza respiratoria letale in pazienti trattati con TMZ, in particolare in combinazione con desametasone o con 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.

##### Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati casi di danno epatico, inclusa l'insufficienza epatica fatale.

Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica basali. Qualora fossero anormali, la decisione di iniziare il trattamento con temozolomide deve essere presa dal medico valutando il beneficio/rischio inclusa la potenziale insufficienza epatica fatale.

Per i pazienti sottoposti ad un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà ciclo. In tutti i pazienti i test di funzionalità epatica devono essere effettuati dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere valutati dal medico. La tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'inizio del trattamento con temozolomide.

##### Meningoencefalite erpetica

Successivamente alla commercializzazione sono stati osservati casi di meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali) in pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi con co-somministrazione di steroidi.

##### Neoplasie

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

##### Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

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

E' 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 soddisfatti i seguenti parametri di laboratorio: CAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) ed entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché CAN sia  $> 1,5 \times 10^9/l$  e la conta piastrinica sia  $> 100 \times 10^9/l$ . Se CAN si riduce a  $< 1,0 \times 10^9/l$  o la conta delle piastrine è  $< 50 \times 10^9/l$  durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$ , 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 di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età.

L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

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

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### Lattosio

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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).



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

Poichè non si può escludere che la variazione della  $C_{max}$  abbia significato clinico, Temozolomide Accord 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 hanno alterato la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico era associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poichè 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**

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

TMZ 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).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ, sia in trattamento concomitante con radioterapia sia in monoterapia dopo radioterapia per il glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, o in monoterapia in pazienti con glioma in recidiva o progressione, le reazioni avverse molto comuni riportate erano simili: nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea e affaticabilità.

Le convulsioni sono state riportate molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno ricevuto monoterapia, e il rash è stato riportato molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno assunto TMZ in concomitanza a radioterapia ed anche in monoterapia e comunemente nel glioma in recidiva. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni o molto comuni in entrambe le indicazioni (Tabelle 4 e 5), la frequenza dei gradi 3-4 dei valori di laboratorio è riportata dopo ciascuna tabella.

Nelle tabelle, gli effetti indesiderati sono classificati 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

### Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

La Tabella 4 elenca le reazioni avverse verificatisi nel corso del trattamento in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi durante le fasi di trattamento concomitante in monoterapia.

Tabella 4: Reazioni avverse verificatisi durante le fasi di trattamento concomitante e di monoterapia in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

Classificazione per sistemi e organi	TMZ + RT concomitante n=288*	TMZ monoterapia n=224
Infezioni e infestazioni		
Comune:	Infezione, <i>Herpes simplex</i> , infezione della ferita, faringite, candidiasi orale	Infezione, candidiasi orale
Non comune:		<i>Herpes simplex</i> , Herpes zoster, sintomi di tipo influenzale
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Comune	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia	Neutropenia febbrile, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Non comune:	Neutropenia febbrile, anemia	Linfopenia, petecchie
Patologie endocrine		
Non comune	Sindrome Cushingoide	Sindrome Cushingoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune	Anoressia	Anoressia
Comune	Iperglicemia, diminuzione di peso	Diminuzione di peso
Non comune	Ipopotassiemia, aumento della fosfatasi alcalina, aumento di peso	Iperglicemia, aumento di peso
Disturbi psichiatrici		
Comune	Ansia, labilità emotiva, insonnia	Ansia, depressione, labilità emotiva, insonnia

Non comune	Agitazione, apatia, disturbi del comportamento, depressione, allucinazioni	Allucinazioni, amnesia
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune	Cefalea	Convulsioni, cefalea
Comune	Convulsioni, diminuzione dello stato di coscienza, sonnolenza, afasia, disturbi dell'equilibrio, vertigini, confusione, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, neuropatia, parestesia, disturbi della parola, tremore	Emiparesi, afasia, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, confusione, vertigini, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, disfasia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia, neuropatia periferica, parestesia, disturbi della parola, tremore
Non comune	Stato epilettico, disturbi extrapiramidali, emiparesi, atassia, disturbi cognitivi, disfasia, andatura anormale, iperestesia, ipoestesia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia periferica	Emiplegia, atassia, disturbi della coordinazione, andatura anormale, iperestesia, disturbi sensoriali
Patologie dell'occhio		
Comune	Visione confusa	Alterazioni del campo visivo, visione confusa, diplopia
Non comune	Emianopsia, ridotta acutezza visiva, disturbi della vista, alterazioni del campo visivo, dolore agli occhi	Ridotta acutezza visiva, dolore agli occhi, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto		
Comune	Disturbi dell'udito	Disturbi dell'udito, acufene
Non comune	Otite media, acufene, iperacusia, otalgia	Sordità, vertigini, otalgia
Patologie cardiache		
Non comune	Palpitazione	
Patologie vascolari		
Comune	Emorragia, edema agli arti inferiori	Emorragia, trombosi venosa profonda, edema agli arti 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 delle alte vie respiratorie, congestione nasale	Polmonite, sinusite, infezione delle alte vie respiratorie, bronchite
Patologie gastrointestinali		
Molto comune:	Stipsi, nausea, vomito	Stipsi, nausea, vomito
Comune	Stomatite, diarrea, dolori addominali, dispepsia, disfagia	Stomatite, diarrea, dispepsia, disfagia, secchezza della bocca
Non comune:		Gonfiore addominale, incontinenza fecale, patologie gastrointestinali (NOS), gastroenterite, emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune:	Rash, alopecia	Rash, alopecia

Comune:	Dermatite, pelle secca, eritema, prurito	Pelle secca, prurito
Non comune:	Esfoliazione della pelle, reazione fotosensibile, anomalie della pigmentazione	Eritema, anomalie della pigmentazione, incremento della sudorazione
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo		
Comune:	Debolezza muscolare, artralgia	Debolezza muscolare, artralgia, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Non comune:	Miopatia, dolore alla schiena, dolore muscoloscheletrico, mialgia	Miopatia, dolore alla schiena
Patologie renali ed urinarie		
Comune:	Minzione frequente, incontinenza urinaria	Incontinenza urinaria
Non comune:		Disuria
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella		
Non comune:	Impotenza	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore alla mammella
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune:	Affaticamento	Affaticamento
Comune:	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, edema facciale, dolore, alterazione del gusto	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, dolore, alterazione del gusto
Non comune:	Astenia, arrossamento, vampate di calore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, scolorimento della lingua, alterazione dell'olfatto, sete	Astenia, edema facciale, dolore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, disturbi dentali
Esami diagnostici		
Comune:	Aumento delle ALT	Aumento delle ALT
Non comune:	Aumento degli enzimi epatici, aumento della Gamma GT, aumento della AST	

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

#### Risultati di laboratorio

E' 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 alle reazioni avverse 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 reazioni neutropeniche. 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

Negli studi clinici gli effetti indesiderati più frequenti correlati al trattamento, sono stati i disturbi gastrointestinali, e precisamente nausea (43%) e vomito (36%). Queste reazioni sono state 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 elencate le reazioni avverse riscontrate durante gli studi clinici nel glioma maligno in recidiva o progressione e a seguito dell'immissione di TMZ.

Tabella 5. Eventi avversi in pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Infezioni e infestazioni	
Raro:	Infezioni opportunistiche, compresa PCP
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4)
Non comune:	Pancitopenia, anemia (grado 3-4), leucopenia
Patologie del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Calo 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:	Rash, prurito, alopecia
Molto raro:	Eritema multiforme, eritroderma, orticaria, esantema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, astenia, brividi, malessere generale, dolore, alterazione del gusto
Molto raro:	Reazioni allergiche, compresa 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%. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

### *Sesso*

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ( $CAN < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12% contro 5%, e trombocitopenia ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9% contro 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 contro il 4% di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine contro 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 contro lo 0% dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1% di soggetti femmine contro 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.

### Esperienza post-marketing

I seguenti eventi avversi sono stati identificati in aggiunta nell'esperienza post-marketing:

<i>Tabella 6. Sommario degli eventi riportati con temozolomide nell'esperienza post-marketing*</i>	
<b>Infezioni ed infestazioni*</b>	
Non comune:	infezione da citomegalovirus, riattivazione di infezione come infezione da citomegalovirus, infezione da virus dell'epatite B <sup>†</sup> , meningoencefalite erpetica <sup>†</sup> , sepsi <sup>†</sup>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica <sup>†</sup>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	
Molto raro:	Sindrome mielodisplastica (MDS), neoplasie secondarie che comprendono la leucemia mieloide
<b>Patologie endocrine*</b>	
Non comune:	diabete insipido
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto raro:	Polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria <sup>†</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune:	Aumento degli enzimi epatici
Non comune:	Iperbilirubinemia, colestasi, epatite, danno epatico, insufficienza epatica <sup>†</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto raro:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson

\*Stima delle frequenze basata su rilevanti lavori clinici.

<sup>†</sup> Comprende i 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 riportato nell'Allegato V.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Template\\_or\\_form/2013/03/WC500139752.doc](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc)

#### **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, ipertensione, insufficienza multiorgano e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando reazioni avverse che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria la valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03

Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nell'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) oppure radioterapia da sola (n=286). I pazienti del 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 in monoterapia di TMZ (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* pneumonia (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 for 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 radioterapia, 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).

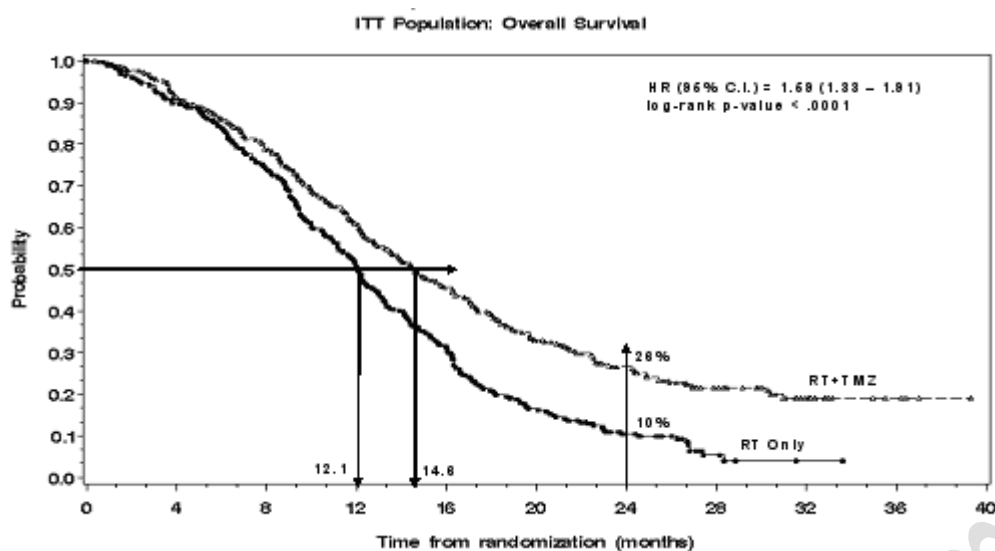


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione intent-to-treat)

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 rispetto alla procarbazine su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosurea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante scansione 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 scansione 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 procarbazine (21% vs. 8% rispettivamente – chi-quadrato  $p = 0,008$ ) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e di 1,88 mesi (test log rank  $p = 0,0063$ ). La sopravvivenza mediana per TMZ e procarbazine 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 procarbazine (44%) (chi-quadrato  $p = 0,019$ ). Un beneficio è stato riscontrato nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con un KPS di  $\geq 80$ .

I dati sul tempo di peggioramento dello stato neurologico sono stati favorevoli per TMZ rispetto alla procarbazine 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 procarbazine (test log rank  $p = < 0,01$  a 003).

#### *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 o il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

### Popolazione pediatrica

TMZ orale è 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 a TMZ è risultata simile agli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O<sup>6</sup> e N<sup>7</sup> della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC ed 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, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (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

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

### Eliminazione

L'emivita (t<sub>1/2</sub>) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di <sup>14</sup>C è la renale. In seguito a somministrazione orale dal 5% al 10% circa della dose viene recuperata immodificata 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. La clearance plasmatica, il volume di distribuzione e il tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

### Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di

farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/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, e il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori che risultavano letali tra il 60% e il 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 le reazioni avverse 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 per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

Lattosio anidro  
Silice colloidale anidra  
Sodio amido glicolato tipo A  
Acido tartarico  
Acido stearico

#### Involucro della capsula :

Gelatina, acqua, biossido di titanio (E171), e ossido di ferro rosso (E172).

#### Inchiostro di stampa:

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Ossido di ferro nero (E 172)  
Potassio idrossido

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

Flacone

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nel flacone originale.

Tenere il flacone ben chiuso.

Bustina

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

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

Flacone

Flaconi di vetro tipo III ambrato con chiusure in polipropilene a prova di bambino e un essiccante, contenenti 5 o 20 capsule.

La confezione contiene un flacone

Bustina

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

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide sigillate individualmente nelle bustine.

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 Temozolomide Accord venisse a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

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

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex,  
HA1 4HF,  
Regno Unito

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

EU/1/10/615/009  
EU/1/10/615/010  
EU/1/10/615/029  
EU/1/10/615/030

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

Data di prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data dell'ultimo rinnovo: 12 gennaio 2015

**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>

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 140 mg capsule rigide.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida blue trasparente/bianco, con stampato 'TMZ' sull'involucro e '140' sul corpo.

Ogni capsula è lunga circa 19 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Accord è indicato nel trattamento di:

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

#### Posologia

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

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

#### *Fase concomitante*

TMZ è somministrato per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m<sup>2</sup> per 42 giorni in concomitanza 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 (CAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Conta trombocitica  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica  $\leq$  Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

<u>Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ</u>		
Tossicità	Interruzione di TMZ <sup>a</sup>	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 e vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4
<sup>a</sup> : il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni sono 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 + fase di RT, 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 seguito 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 (CAN) è  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , e la conta trombocitica è  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di 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). La dose deve essere ridotta e la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

#### Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia

Livello di dose	Dose ( $\text{mg/m}^2$ /die) di TMZ	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dose 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 <sup>a</sup>	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>
<sup>a</sup> : I livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2. <sup>b</sup> : TMZ deve essere interrotto se: <ul style="list-style-type: none"> <li>• il livello di dose -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) provoca ancora tossicità inaccettabile</li> <li>• dopo la riduzione della dose si verifica ancora lo stesso Grado 3 di tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito).</li> </ul>		

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

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> 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, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

*Pazienti con insufficienza epatica o renale*

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

*Pazienti anziani*

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

*Modo di somministrazione*

Temozolomide Accord deve essere assunto a digiuno.

Le capsule devono essere inghiottite 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 nel paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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*

Durante uno studio pilota i pazienti che hanno ricevuto TMZ e RT in concomitanza seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta 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 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. Sono stati segnalati casi di insufficienza respiratoria letale in pazienti trattati con TMZ, in particolare in combinazione con desametasone o con 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.

##### Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati casi di danno epatico, inclusa l'insufficienza epatica fatale.

Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica basali. Qualora fossero anormali, la decisione di iniziare il trattamento con temozolomide deve essere presa dal medico valutando il beneficio/rischio inclusa la potenziale insufficienza epatica fatale.

Per i pazienti sottoposti ad un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà ciclo. In tutti i pazienti i test di funzionalità epatica devono essere effettuati dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere valutati dal medico. La tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'inizio del trattamento con temozolomide.

##### Meningoencefalite erpetica

Successivamente alla commercializzazione sono stati osservati casi di meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali) in pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi con co-somministrazione di steroidi.

##### Neoplasie

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



### Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

### Pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

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

### Pazienti adulti 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 soddisfatti i seguenti parametri di laboratorio:  $CAN \geq 1,5 \times 10^9/l$  e conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) ed entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché  $CAN$  sia  $> 1,5 \times 10^9/l$  e la conta piastrinica sia  $> 100 \times 10^9/l$ . Se  $CAN$  si riduce a  $< 1,0 \times 10^9/l$  o la conta delle piastrine è  $< 50 \times 10^9/l$  durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$ , 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 di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età.

L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

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

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

### Lattosio

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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).

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 Accord 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 hanno alterato la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico era associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poiché TMZ non subisce metabolismo epatico ed è 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**

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

TMZ 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).

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ, sia in trattamento concomitante con radioterapia sia in monoterapia dopo RT per il glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, o in monoterapia in pazienti con glioma in recidiva o progressione, le reazioni avverse molto comuni riportate erano simili: nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea e affaticabilità.

Le convulsioni sono state riportate molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno ricevuto monoterapia, e il rash è stato riportato molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno assunto TMZ in concomitanza a RT ed anche in monoterapia e comunemente nel glioma in recidiva. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni o molto comuni in entrambe le indicazioni (Tabelle 4 e 5), la frequenza dei gradi 3-4 dei valori di laboratorio è riportata dopo ciascuna tabella.

Nelle tabelle, gli effetti indesiderati sono classificati 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

##### Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

La Tabella 4 elenca le reazioni avverse verificatisi nel corso del trattamento in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi durante le fasi di trattamento concomitante in monoterapia.

Tabella 4: Reazioni avverse verificatisi durante le fasi di trattamento concomitante e di monoterapia in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

Classificazione per sistemiorгани	TMZ + RT concomitante n=288*	TMZ monoterapia n=224
Infezioni e infestazioni		
Comune:	Infezione, <i>Herpes simplex</i> , infezione della ferita, faringite, candidiasi orale	Infezione, candidiasi orale
Non comune:		<i>Herpes simplex</i> , Herpes zoster, sintomi di tipo influenzale
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Comune	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia	Neutropenia febbrile, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Non comune:	Neutropenia febbrile, anemia	Linfopenia, petecchie
Patologie endocrine		
Non comune	Sindrome Cushingoide	Sindrome Cushingoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune	Anoressia	Anoressia
Comune	Iperglicemia, diminuzione di peso	Diminuzione di peso
Non comune	Ipotassiemia, aumento della fosfatasi alcalina, aumento di peso	Iperglicemia, aumento di peso
Disturbi psichiatrici		

Comune	Ansia, labilità emotiva, insonnia	Ansia, depressione, labilità emotiva, insonnia
Non comune	Agitazione, apatia, disturbi del comportamento, depressione, allucinazioni	Allucinazioni, amnesia
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune	Cefalea	Convulsioni, cefalea
Comune	Convulsioni, diminuzione dello stato di coscienza, sonnolenza, afasia, disturbi dell'equilibrio, vertigini, confusione, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, neuropatia, parestesia, disturbi della parola, tremore	Emiparesi, afasia, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, confusione, vertigini, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, disfasia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia, neuropatia periferica, parestesia, disturbi della parola, tremore
Non comune	Stato epilettico, disturbi extrapiramidali, emiparesi, atassia, disturbi cognitivi, disfasia, andatura anormale, iperestesia, ipoestesia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia periferica	Emiplegia, atassia, disturbi della coordinazione, andatura anormale, iperestesia, disturbi sensoriali
Patologie dell'occhio		
Comune	Visione confusa	Alterazioni del campo visivo, visione confusa, diplopia
Non comune	Emianopsia, ridotta acutezza visiva, disturbi della vista, alterazioni del campo visivo, dolore agli occhi	Ridotta acutezza visiva, dolore agli occhi, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto		
Comune	Disturbi dell'udito	Disturbi dell'udito, acufene
Non comune	Otite media, acufene, iperacusia, otalgia	Sordità, vertigini, otalgia
Patologie cardiache		
Non comune	Palpitazione	
Patologie vascolari		
Comune	Emorragia, edema agli arti inferiori	Emorragia, trombosi venosa profonda, edema agli arti 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 delle alte vie respiratorie, congestione nasale	Polmonite, sinusite, infezione delle alte vie respiratorie, bronchite
Patologie gastrointestinali		
Molto comune:	Stipsi, nausea, vomito	Stipsi, nausea, vomito
Comune	Stomatite, diarrea, dolori addominali, dispepsia, disfagia	Stomatite, diarrea, dispepsia, disfagia, secchezza della bocca
Non comune:		Gonfiore addominale, incontinenza fecale, patologie gastrointestinali (NOS), gastroenterite, emorroidi

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune:	Rash, alopecia	Rash, alopecia
Comune:	Dermatite, pelle secca, eritema, prurito	Pelle secca, prurito
Non comune:	Esfoliazione della pelle, reazione fotosensibile, anomalie della pigmentazione	Eritema, anomalie della pigmentazione, incremento della sudorazione
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo		
Comune:	Debolezza muscolare, artralgia	Debolezza muscolare, artralgia, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Non comune:	Miopatia, dolore alla schiena, dolore muscoloscheletrico, mialgia	Miopatia, dolore alla schiena
Patologie renali ed urinarie		
Comune:	Minzione frequente, incontinenza urinaria	Incontinenza urinaria
Non comune:		Disuria
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella		
Non comune:	Impotenza	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore alla mammella
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune:	Affaticamento	Affaticamento
Comune:	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, edema facciale, dolore, alterazione del gusto	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, dolore, alterazione del gusto
Non comune:	Astenia, arrossamento, vampate di calore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, scolorimento della lingua, alterazione dell'olfatto, sete	Astenia, edema facciale, dolore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, disturbi dentali
Esami diagnostici		
Comune:	Aumento delle ALT	Aumento delle ALT
Non comune:	Aumento degli enzimi epatici, aumento della Gamma GT, aumento della AST	

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

#### Risultati di laboratorio

E' 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 alle reazioni avverse 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 reazioni neutropeniche. 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

Negli studi clinici gli effetti indesiderati più frequenti correlati al trattamento, sono stati i disturbi gastrointestinali, e precisamente nausea (43%) e vomito (36%). Queste reazioni avverse sono state 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 elencate le reazioni avverse riscontrate durante gli studi clinici nel glioma maligno in recidiva o progressione e a seguito dell'immissione di TMZ.

Tabella 5. Eventi avversi in pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Infezioni e infestazioni	
Raro:	Infezioni opportunistiche, compresa PCP
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4)
Non comune:	Pancitopenia, anemia (grado 3-4), leucopenia
Patologie del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Calo 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:	Rash, prurito, alopecia
Molto raro:	Eritema multiforme, eritroderma, orticaria, esantema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, astenia, brividi, malessere generale, dolore, alterazione del gusto
Molto raro:	Reazioni allergiche, compresa 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%. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

### *Sesso*

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 (CAN < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l), 12% contro 5%, e trombocitopenia (< 20 x 10<sup>9</sup>/l), 9% contro 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 contro il 4% di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine contro 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 contro lo 0% dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1% di soggetti femmine contro 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.

### Esperienza post-marketing

I seguenti eventi avversi sono stati identificati in aggiunta nell'esperienza post-marketing:

<i>Tabella 6. Sommario degli eventi riportati con temozolomide nell'esperienza post-marketing*</i>	
<b>Infezioni ed infestazioni*</b>	
Non comune:	infezione da citomegalovirus, riattivazione di infezione come infezione da citomegalovirus, infezione da virus dell'epatite B <sup>†</sup> , meningoencefalite erpetica <sup>†</sup> , sepsi <sup>†</sup>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica <sup>†</sup>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	
Molto raro:	Sindrome mielodisplastica (MDS), neoplasie secondarie che comprendono la leucemia mieloide
<b>Patologie endocrine*</b>	
Non comune:	diabete insipido
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto raro:	Polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria <sup>†</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune:	Aumento degli enzimi epatici
Non comune:	Iperbilirubinemia, colestasi, epatite, danno epatico, insufficienza epatica <sup>†</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto raro:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson

\*Stima delle frequenze basata su rilevanti lavori clinici.

<sup>†</sup> Comprende i 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 [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 multiorgano e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando reazioni avverse che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria la valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03

#### Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nell'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) oppure RT da sola (n=286). I pazienti del 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 in monoterapia di TMZ (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* pneumonia (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 for 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 radioterapia, 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).



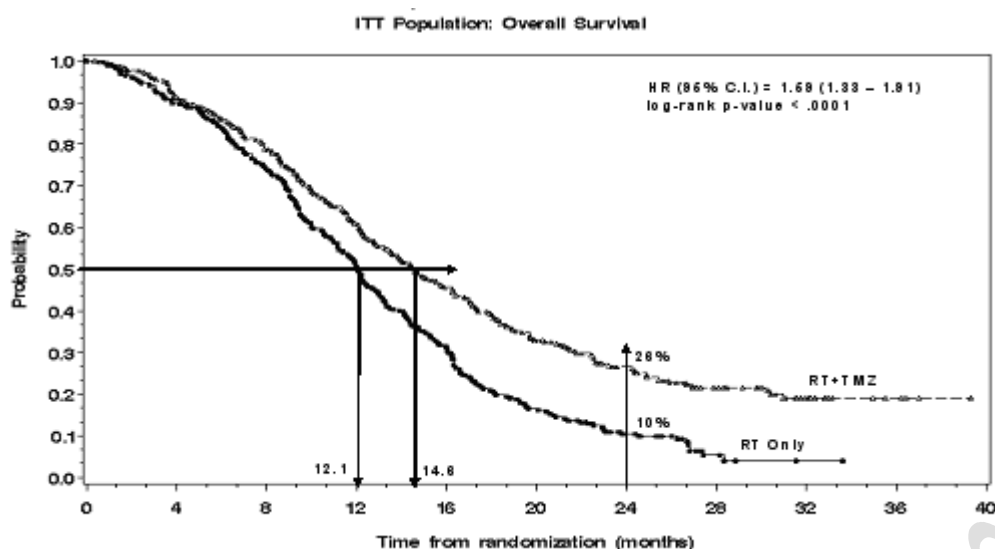


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione intent-to-treat)

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 rispetto alla procarbazina su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosurea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante scansione 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 scansione 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% vs. 8% rispettivamente – chi-quadrato  $p = 0,008$ ) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e di 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 di  $\geq 80$ .

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  $p = < 0,01$  a 003).

#### 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 o il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

### Popolazione pediatrica

TMZ orale è 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 a TMZ è risultata simile agli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O<sup>6</sup> e N<sup>7</sup> della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC ed 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, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (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

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

### Eliminazione

L'emivita (t<sub>1/2</sub>) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di <sup>14</sup>C è la renale. In seguito a somministrazione orale dal 5% al 10% circa della dose viene recuperata immodificata 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. La clearance plasmatica, il volume di distribuzione e il tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

### Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di

farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/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, e il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori che risultavano letali tra il 60% e il 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 le reazioni avverse 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 per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

Lattosio anidro  
Silice colloidale anidra  
Sodio amido glicolato tipo A  
Acido tartarico  
Acido stearico

#### Involucro della capsula:

Gelatina, acqua, biossido di titanio (E171) e indaco carminio (E132).

#### Inchiostro di stampa:

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Ossido di ferro nero (E 172)  
Potassio idrossido

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

Flacone

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nel flacone originale.

Tenere il flacone ben chiuso.

Bustina

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

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

Flacone

Flaconi di vetro tipo III ambrato con chiusure in polipropilene a prova di bambino e un essiccante, contenenti 5 o 20 capsule.

La confezione contiene un flacone.

Bustina

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

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide sigillate individualmente nelle bustine.

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 Temozolomide Accord venisse a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

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

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex,  
HA1 4HF,  
Regno Unito

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

EU/1/10/615/013

EU/1/10/615/014

EU/1/10/615/031

EU/1/10/615/032

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

Data di prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data dell'ultima revisione: 12 gennaio 2015

## **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>

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 180 mg capsule rigide.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

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

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida di colore marrone/bianco, con stampato 'TMZ' sull'involucro e '180' sul corpo.

Ogni capsula è lunga circa 19 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Accord è indicato nel trattamento di:

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

#### Posologia

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

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

##### *Fase concomitante*

TMZ è somministrato per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m<sup>2</sup> per 42 giorni in concomitanza 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 (CAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Conta trombocitica  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica  $\leq$  Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

<u>Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ</u>		
Tossicità	Interruzione di TMZ <sup>a</sup>	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 e vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni sono 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 + fase di RT, 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 seguito 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 (CAN) è  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , e la conta trombocitica è  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di 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). La dose deve essere ridotta e la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia

Livello di dose	Dose ( $\text{mg/m}^2$ /die) di TMZ	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dose 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 <sup>a</sup>	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>

<sup>a</sup> : I livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.

<sup>b</sup> : TMZ deve essere interrotto se:

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

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

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> 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, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

##### *Pazienti con insufficienza epatica o renale*

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

##### *Pazienti anziani*

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

#### Modo di somministrazione

Temozolomide Accord deve essere assunto a digiuno.

Le capsule devono essere inghiottite 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 nel paragrafo 6.1..

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).



#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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*

Durante uno studio pilota i pazienti che hanno ricevuto TMZ e RT in concomitanza seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta 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 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. Sono stati segnalati casi di insufficienza respiratoria letale in pazienti trattati con TMZ, in particolare in combinazione con desametasone o con 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.

##### Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati casi di danno epatico, inclusa l'insufficienza epatica fatale.

Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica basali. Qualora fossero anormali, la decisione di iniziare il trattamento con temozolomide deve essere presa dal medico valutando il beneficio/rischio inclusa la potenziale insufficienza epatica fatale.

Per i pazienti sottoposti ad un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà ciclo. In tutti i pazienti i test di funzionalità epatica devono essere effettuati dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere valutati dal medico. La tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'inizio del trattamento con temozolomide.

##### Meningoencefalite erpetica

Successivamente alla commercializzazione sono stati osservati casi di meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali) in pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi con co-somministrazione di steroidi.

##### Neoplasie

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

##### Terapia antiemetica:

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

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

E' 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 soddisfatti i seguenti parametri di laboratorio: CAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) ed entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché CAN sia  $> 1,5 \times 10^9/l$  e la conta piastrinica sia  $> 100 \times 10^9/l$ . Se CAN si riduce a  $< 1,0 \times 10^9/l$  o la conta delle piastrine è  $< 50 \times 10^9/l$  durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$ , 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 di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età.

L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

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

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

#### Lattosio

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

### **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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).

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

Poichè non si può escludere che la variazione della  $C_{max}$  abbia significato clinico, Temozolomide Accord 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 hanno alterato la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico era associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poichè 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**

##### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

##### Gravidanza

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

##### Allattamento

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

##### Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

TMZ 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).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ, sia in trattamento concomitante con radioterapia sia in monoterapia dopo RT per il glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, o in monoterapia in pazienti con glioma in recidiva o progressione, le reazioni avverse molto comuni riportate erano simili: nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea e affaticabilità.

Le convulsioni sono state riportate molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno ricevuto monoterapia, e il rash è stato riportato molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno assunto TMZ in concomitanza a RT ed anche in monoterapia e comunemente nel glioma in recidiva. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni o molto comuni in entrambe le indicazioni (Tabelle 4 e 5), la frequenza dei gradi 3-4 dei valori di laboratorio è riportata dopo ciascuna tabella.

Nelle tabelle, gli effetti indesiderati sono classificati 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

### Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

La Tabella 4 elenca delle reazioni avverse verificatisi nel corso del trattamento in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi durante le fasi di trattamento concomitante in monoterapia.

Tabella 4: Reazioni avverse verificatisi durante le fasi di trattamento concomitante e di monoterapia in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

Classificazione per sistemi e organi	TMZ + RT concomitante n=288*	TMZ monoterapia n=224
Infezioni e infestazioni		
Comune:	Infezione, <i>Herpes simplex</i> , infezione della ferita, faringite, candidiasi orale	Infezione, candidiasi orale
Non comune:		<i>Herpes simplex</i> , Herpes zoster, sintomi di tipo influenzale
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Comune	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia	Neutropenia febbrile, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Non comune:	Neutropenia febbrile, anemia	Linfopenia, petecchie
Patologie endocrine		
Non comune	Sindrome Cushingoide	Sindrome Cushingoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune	Anoressia	Anoressia
Comune	Iperglicemia, diminuzione di peso	Diminuzione di peso
Non comune	Ipotassiemia, aumento della fosfatasi alcalina, aumento di peso	Iperglicemia, aumento di peso
Disturbi psichiatrici		
Comune	Ansia, labilità emotiva, insonnia	Ansia, depressione, labilità emotiva, insonnia
Non comune	Agitazione, apatia, disturbi del	Allucinazioni, amnesia

	comportamento, depressione, allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune	Cefalea	Convulsioni, cefalea
Comune	Convulsioni, diminuzione dello stato di coscienza, sonnolenza, afasia, disturbi dell'equilibrio, vertigini, confusione, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, neuropatia, parestesia, disturbi della parola, tremore	Emiparesi, afasia, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, confusione, vertigini, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, disfasia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia, neuropatia periferica, parestesia, disturbi della parola, tremore
Non comune	Stato epilettico, disturbi extrapiramidali, emiparesi, atassia, disturbi cognitivi, disfasia, andatura anormale, iperestesia, ipoestesia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia periferica	Emiplegia, atassia, disturbi della coordinazione, andatura anormale, iperestesia, disturbi sensoriali
Patologie dell'occhio		
Comune	Visione confusa	Alterazioni del campo visivo, visione confusa, diplopia
Non comune	Emianopsia, ridotta acutezza visiva, disturbi della vista, alterazioni del campo visivo, dolore agli occhi	Ridotta acutezza visiva, dolore agli occhi, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto		
Comune	Disturbi dell'udito	Disturbi dell'udito, acufene
Non comune	Otite media, acufene, iperacusia, otalgia	Sordità, vertigini, otalgia
Patologie cardiache		
Non comune	Palpitazione	
Patologie vascolari		
Comune	Emorragia, edema agli arti inferiori	Emorragia, trombosi venosa profonda, edema agli arti 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 delle alte vie respiratorie, congestione nasale	Polmonite, sinusite, infezione delle alte vie respiratorie, bronchite
Patologie gastrointestinali		
Molto comune:	Stipsi, nausea, vomito	Stipsi, nausea, vomito
Comune	Stomatite, diarrea, dolori addominali, dispepsia, disfagia	Stomatite, diarrea, dispepsia, disfagia, secchezza della bocca
Non comune:		Gonfiore addominale, incontinenza fecale, patologie gastrointestinali (NOS), gastroenterite, emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune:	Rash, alopecia	Rash, alopecia
Comune:	Dermatite, pelle secca, eritema,	Pelle secca, prurito

	prurito	
Non comune:	Esfoliazione della pelle, reazione fotosensibile, anomalie della pigmentazione	Eritema, anomalie della pigmentazione, incremento della sudorazione
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo		
Comune:	Debolezza muscolare, artralgia	Debolezza muscolare, artralgia, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Non comune:	Miopatia, dolore alla schiena, dolore muscoloscheletrico, mialgia	Miopatia, dolore alla schiena
Patologie renali ed urinarie		
Comune:	Minzione frequente, incontinenza urinaria	Incontinenza urinaria
Non comune:		Disuria
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella		
Non comune:	Impotenza	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore alla mammella
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune:	Affaticamento	Affaticamento
Comune:	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, edema facciale, dolore, alterazione del gusto	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, dolore, alterazione del gusto
Non comune:	Astenia, arrossamento, vampate di calore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, scolorimento della lingua, alterazione dell'olfatto, sete	Astenia, edema facciale, dolore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, disturbi dentali
Esami diagnostici		
Comune:	Aumento delle ALT	Aumento delle ALT
Non comune:	Aumento degli enzimi epatici, aumento della Gamma GT, aumento della AST	

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

#### *Risultati di laboratorio*

E' 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 alle reazioni avverse durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8% dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofilici di Grado 3 o 4 comprendente reazioni neutropeniche. 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*

Negli studi clinici gli effetti indesiderati più frequenti correlati al trattamento, sono stati i disturbi gastrointestinali, e precisamente nausea (43%) e vomito (36%). Queste reazioni sono state 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 elencate le reazioni avverse riscontrate durante gli studi clinici nel glioma maligno in recidiva o progressione e a seguito dell'immissione di TMZ.

Tabella 5. Reazioni avverse in pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Infezioni e infestazioni	
Raro:	Infezioni opportunistiche, compresa PCP
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4)
Non comune:	Pancitopenia, anemia (grado 3-4), leucopenia
Patologie del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Calo 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:	Rash, prurito, alopecia
Molto raro:	Eritema multiforme, eritroderma, orticaria, esantema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, astenia, brividi, malessere generale, dolore, alterazione del gusto
Molto raro:	Reazioni allergiche, compresa 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%. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

#### *Sesso*

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ( $CAN < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12% contro 5%, e trombocitopenia ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9% contro 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 contro il 4% di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine

contro 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 contro lo 0% dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1% di soggetti femmine contro lo 0% di maschi, al primo ciclo di terapia.

### Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatriche (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.

### Esperienza post-marketing

I seguenti eventi avversi sono stati identificati in aggiunta nell'esperienza post-marketing:

:

<i>Tabella 6. Sommario degli eventi riportati con temozolomide nell'esperienza post-marketing*</i>	
<b>Infezioni ed infestazioni*</b>	
Non comune:	infezione da citomegalovirus, riattivazione di infezione come infezione da citomegalovirus, infezione da virus dell'epatite B <sup>†</sup> , meningoencefalite erpetica <sup>†</sup> , sepsi <sup>†</sup>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica <sup>†</sup>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	
Molto raro:	Sindrome mielodisplastica (MDS), neoplasie secondarie che comprendono la leucemia mieloide
<b>Patologie endocrine*</b>	
Non comune:	diabete insipido
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto raro:	Polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria <sup>†</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune:	Aumento degli enzimi epatici
Non comune:	Iperbilirubinemia, colestasi, epatite, danno epatico, insufficienza epatica <sup>†</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto raro:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson

\*Stima delle frequenze basata su rilevanti lavori clinici.

<sup>†</sup> Comprende i 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 [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 multiorgano e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando le reazioni avverse che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria la valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03

#### Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nell'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) oppure RT da sola (n=286). I pazienti del 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 in monoterapia di TMZ (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* pneumonia (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 for 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).

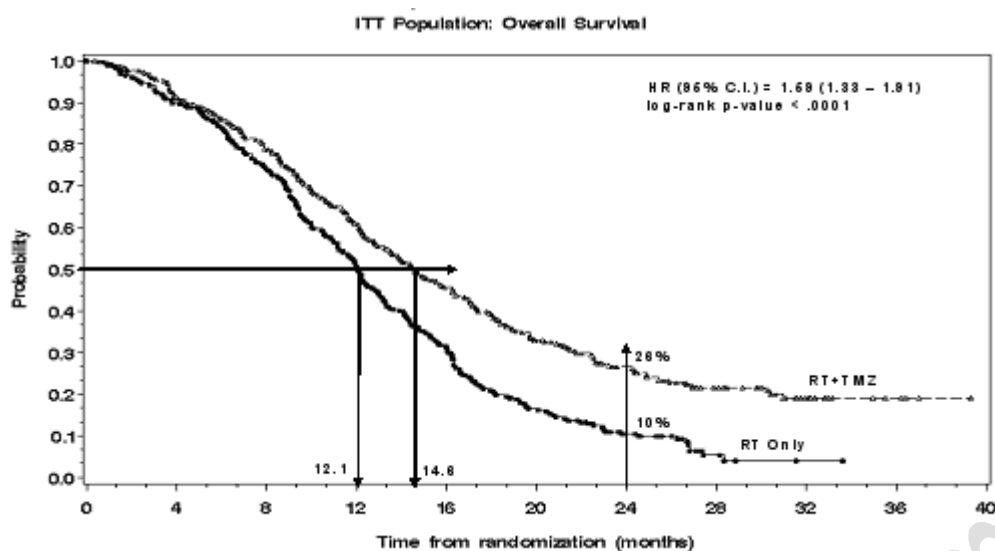


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione intent-to-treat)

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 rispetto alla procarbazina su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosurea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante scansione 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 scansione 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% vs. 8% rispettivamente – chi-quadrato  $p = 0,008$ ) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e di 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 di  $\geq 80$ .

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  $p = < 0,01$  a 003).

#### 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 o il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

### Popolazione pediatrica

TMZ orale è 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 a TMZ è risultata simile agli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O<sup>6</sup> e N<sup>7</sup> della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC ed 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, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (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

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

### Eliminazione

L'emivita (t<sub>1/2</sub>) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di <sup>14</sup>C è la renale. In seguito a somministrazione orale dal 5% al 10% circa della dose viene recuperata immodificata 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. La clearance plasmatica, il volume di distribuzione e il tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

### Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di

farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/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, e il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori che risultavano letali tra il 60% e il 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 le reazioni avverse 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 per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

Lattosio anidro  
Silice colloidale anidra  
Sodio amido glicolato tipo A  
Acido tartarico  
Acido stearico

#### Involucro della capsula:

Gelatina, acqua, biossido di titanio (E171), ossido di ferro giallo (E172) e ossido di ferro rosso (E172).

#### Inchiostro di stampa:

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Ossido di ferro nero (E 172)  
Potassio idrossido

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

Flacone

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nel flacone originale.

Tenere il flacone ben chiuso.

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

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

Flacone

Flaconi di vetro tipo III ambrato con chiusure in polipropilene a prova di bambino e un essiccante, contenenti 5 o 20 capsule.

La confezione contiene un flacone.

Bustina

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

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide sigillate individualmente nelle bustine.

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 Temozolomide Accord venisse a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

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

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex,  
HA1 4HF,  
Regno Unito

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

EU/1/10/615/017

EU/1/10/615/018

EU/1/10/615/033

EU/1/10/615/034

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

Data di prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data dell'ultima revisione: 12 gennaio 2015

## **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>

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 250 mg capsule rigide.

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti: Ogni capsula rigida contiene 182,5 mg di lattosio anidro

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida di colore bianco/bianco, con stampato 'TMZ' sull'involucro e '250' sul corpo.

Ogni capsula è lunga circa 21 mm.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Accord è indicato nel trattamento di:

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

#### Posologia

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

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

##### *Fase concomitante*

TMZ è somministrato per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m<sup>2</sup> per 42 giorni in concomitanza 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 (CAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Conta trombocitica  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica  $\leq$  Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

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

Tossicità	Interruzione di TMZ <sup>a</sup>	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 e vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

a: il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni sono 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 + fase di RT, 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 seguito 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 (CAN) è  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , e la conta trombocitica è  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di 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). La dose deve essere ridotta e la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia

Livello di dose	Dose ( $\text{mg/m}^2$ /die) di TMZ	Note
-1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dose 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 <sup>a</sup>	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>

<sup>a</sup> : I livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.

<sup>b</sup> : 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 somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> 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, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

*Pazienti con insufficienza epatica o renale*

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

*Pazienti anziani*

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

Modo di somministrazione

Temozolomide Accord deve essere assunto a digiuno.

Le capsule devono essere inghiottite 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 nel paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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*

Durante uno studio pilota i pazienti che hanno ricevuto TMZ e RT in concomitanza seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RT in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta 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 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. Sono stati segnalati casi di insufficienza respiratoria letale in pazienti trattati con TMZ, in particolare in combinazione con desametasone o con 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.

#### Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati casi di danno epatico, inclusa l'insufficienza epatica fatale.

Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica basali. Qualora fossero anormali, la decisione di iniziare il trattamento con temozolomide deve essere presa dal medico valutando il beneficio/rischio inclusa la potenziale insufficienza epatica fatale.

Per i pazienti sottoposti ad un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà ciclo. In tutti i pazienti i test di funzionalità epatica devono essere effettuati dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere valutati dal medico. La tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'inizio del trattamento con temozolomide.

#### Meningoencefalite erpetica

Successivamente alla commercializzazione sono stati osservati casi di meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali) in pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi con co-somministrazione di steroidi.

#### Neoplasie

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

#### Terapia antiemetica

Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.

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

### Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

E' 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 soddisfatti i seguenti parametri di laboratorio:  $CAN \geq 1,5 \times 10^9/l$  e conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) ed entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finché  $CAN$  sia  $> 1,5 \times 10^9/l$  e la conta piastrinica sia  $> 100 \times 10^9/l$ . Se  $CAN$  si riduce a  $< 1,0 \times 10^9/l$  o la conta delle piastrine è  $< 50 \times 10^9/l$  durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$ , 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 di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età. L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

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

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

### Lattosio

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e 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).

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 Accord 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<sub>2</sub> o fenobarbitale non hanno alterato la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico era associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poichè 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**

#### Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono essere avvisate di utilizzare efficaci metodi contraccettivi per evitare la gravidanza in corso di trattamento con TMZ.

#### Gravidanza

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

#### Allattamento

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

#### Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non procreare fino a 6 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possibile, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

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

TMZ 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).

## 4.8 Effetti indesiderati

### Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ, sia in trattamento concomitante con RT sia in monoterapia dopo RT per il glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, o in monoterapia in pazienti con glioma in recidiva o progressione, le reazioni avverse molto comuni riportate erano simili: nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea e affaticabilità.

Le convulsioni sono state riportate molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno ricevuto monoterapia, e il rash è stato riportato molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi che hanno assunto TMZ in concomitanza a RT ed anche in monoterapia e comunemente nel glioma in recidiva. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni o molto comuni in entrambe le indicazioni (Tabelle 4 e 5), la frequenza dei gradi 3-4 dei valori di laboratorio è riportata dopo ciascuna tabella.

Nelle tabelle, gli effetti indesiderati sono classificati 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 ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); Raro ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Molto raro ( $< 1/10.000$ ). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

### Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

La Tabella 4 elenca le reazioni avverse verificatesi nel corso del trattamento in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi durante le fasi di trattamento concomitante in monoterapia.

Tabella 4: Reazioni avverse verificatesi durante le fasi di trattamento concomitante e di monoterapia in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

Classificazione per sistemi e organi	TMZ + RT concomitante n=288*	TMZ monoterapia n=224
Infezioni e infestazioni		
Comune:	Infezione, <i>Herpes simplex</i> , infezione della ferita, faringite, candidiasi orale	Infezione, candidiasi orale
Non comune:		<i>Herpes simplex</i> , Herpes zoster, sintomi di tipo influenzale
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Comune	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia	Neutropenia febbrile, trombocitopenia, anemia, leucopenia
Non comune:	Neutropenia febbrile, anemia	Linfopenia, petecchie
Patologie endocrine		
Non comune	Sindrome Cushingoide	Sindrome Cushingoide
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Molto comune	Anoressia	Anoressia
Comune	Iperglicemia, diminuzione di peso	Diminuzione di peso
Non comune	Ipotassiemia, aumento della fosfatasi alcalina, aumento di peso	Iperglicemia, aumento di peso
Disturbi psichiatrici		
Comune	Ansia, labilità emotiva, insonnia	Ansia, depressione, labilità emotiva, insonnia
Non comune	Agitazione, apatia, disturbi del	Allucinazioni, amnesia

	comportamento, depressione, allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso		
Molto comune	Cefalea	Convulsioni, cefalea
Comune	Convulsioni, diminuzione dello stato di coscienza, sonnolenza, afasia, disturbi dell'equilibrio, vertigini, confusione, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, neuropatia, parestesia, disturbi della parola, tremore	Emiparesi, afasia, disturbi dell'equilibrio, sonnolenza, confusione, vertigini, disturbi della memoria, disturbi della concentrazione, disfasia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia, neuropatia periferica, parestesia, disturbi della parola, tremore
Non comune	Stato epilettico, disturbi extrapiramidali, emiparesi, atassia, disturbi cognitivi, disfasia, andatura anormale, iperestesia, ipoestesia, disturbi neurologici (NOS), neuropatia periferica	Emiplegia, atassia, disturbi della coordinazione, andatura anormale, iperestesia, disturbi sensoriali
Patologie dell'occhio		
Comune	Visione confusa	Alterazioni del campo visivo, visione confusa, diplopia
Non comune	Emianopsia, ridotta acutezza visiva, disturbi della vista, alterazioni del campo visivo, dolore agli occhi	Ridotta acutezza visiva, dolore agli occhi, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto		
Comune	Disturbi dell'udito	Disturbi dell'udito, acufene
Non comune	Otite media, acufene, iperacusia, otalgia	Sordità, vertigini, otalgia
Patologie cardiache		
Non comune	Palpitazione	
Patologie vascolari		
Comune	Emorragia, edema agli arti inferiori	Emorragia, trombosi venosa profonda, edema agli arti 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 delle alte vie respiratorie, congestione nasale	Polmonite, sinusite, infezione delle alte vie respiratorie, bronchite
Patologie gastrointestinali		
Molto comune:	Stipsi, nausea, vomito	Stipsi, nausea, vomito
Comune	Stomatite, diarrea, dolori addominali, dispepsia, disfagia	Stomatite, diarrea, dispepsia, disfagia, secchezza della bocca
Non comune:		Gonfiore addominale, incontinenza fecale, patologie gastrointestinali (NOS), gastroenterite, emorroidi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Molto comune:	Rash, alopecia	Rash, alopecia
Comune:	Dermatite, pelle secca, eritema,	Pelle secca, prurito

	prurito	
Non comune:	Esfoliazione della pelle, reazione fotosensibile, anomalie della pigmentazione	Eritema, anomalie della pigmentazione, incremento della sudorazione
Patologie del tessuto muscoloscheletrico e connettivo		
Comune:	Debolezza muscolare, artralgia	Debolezza muscolare, artralgia, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Non comune:	Miopatia, dolore alla schiena, dolore muscoloscheletrico, mialgia	Miopatia, dolore alla schiena
Patologie renali ed urinarie		
Comune:	Minzione frequente, incontinenza urinaria	Incontinenza urinaria
Non comune:		Disuria
Disturbi dell'apparato riproduttivo e della mammella		
Non comune:	Impotenza	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore alla mammella
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Molto comune:	Affaticamento	Affaticamento
Comune:	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, edema facciale, dolore, alterazione del gusto	Reazione allergica, febbre, lesione da radioterapia, dolore, alterazione del gusto
Non comune:	Astenia, arrossamento, vampate di calore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, scolorimento della lingua, alterazione dell'olfatto, sete	Astenia, edema facciale, dolore, peggioramento delle condizioni generali, rigidità, disturbi dentali
Esami diagnostici		
Comune:	Aumento delle ALT	Aumento delle ALT
Non comune:	Aumento degli enzimi epatici, aumento della Gamma GT, aumento della AST	

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

#### *Risultati di laboratorio*

E' 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 alle reazioni avverse durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8% dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofilici di Grado 3 o 4 comprendente eventi neutropenici. Nel 14% dei pazienti che hanno ricevuto TMZ sono state osservate reazioni trombocitiche di Grado 3 o 4, compresi eventi trombocitopenici.

#### *Glioma maligno in recidiva o progressione*

Negli studi clinici gli effetti indesiderati più frequenti correlati al trattamento, sono stati i disturbi gastrointestinali, e precisamente nausea (43%) e vomito (36%). Queste reazioni sono state 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 elencate le reazioni avverse riscontrate durante gli studi clinici nel glioma maligno in recidiva o progressione e a seguito dell'immissione di TMZ.

Tabella 5. Eventi avversi in pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

Infezioni e infestazioni	
Raro:	Infezioni opportunistiche, compresa PCP
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Neutropenia o linfopenia (grado 3-4), trombocitopenia (grado 3-4)
Non comune:	Pancitopenia, anemia (grado 3-4), leucopenia
Patologie del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Calo 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:	Rash, prurito, alopecia
Molto raro:	Eritema multiforme, eritroderma, orticaria, esantema
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, astenia, brividi, malessere generale, dolore, alterazione del gusto
Molto raro:	Reazioni allergiche, compresa 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%. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

#### *Sesso*

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 ( $CAN < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12% contro 5%, e trombocitopenia ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9% contro 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 contro il 4% di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8% di soggetti femmine



contro 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 contro lo 0% dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1% di soggetti femmine contro lo 0% di maschi, al primo ciclo di terapia.

### Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatriche (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.

### Esperienza post-marketing

I seguenti eventi avversi sono stati identificati in aggiunta nell'esperienza post-marketing:

<i>Tabella 6. Sommario degli eventi riportati con temozolomide nell'esperienza post-marketing*</i>	
<b>Infezioni ed infestazioni*</b>	
Non comune:	infezione da citomegalovirus, riattivazione di infezione come infezione da citomegalovirus, infezione da virus dell'epatite B <sup>†</sup> , meningoencefalite erpetica <sup>†</sup> , sepsi <sup>†</sup>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica <sup>†</sup>
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	
Molto raro:	Sindrome mielodisplastica (MDS), neoplasie secondarie che comprendono la leucemia mieloide
<b>Patologie endocrine*</b>	
Non comune:	diabete insipido
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto raro:	Polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria <sup>†</sup>
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune:	Aumento degli enzimi epatici
Non comune:	Iperbilirubinemia, colestasi, epatite, danno epatico, insufficienza epatica <sup>†</sup>
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto raro:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson

\*Stima delle frequenze basata su rilevanti lavori clinici.

<sup>†</sup> Comprende i 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 [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 multiorgano e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando reazioni avverse che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria la valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

## 5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03

#### Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nell'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) oppure RT da sola (n=286). I pazienti del 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 in monoterapia di TMZ (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* pneumonia (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 for 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).

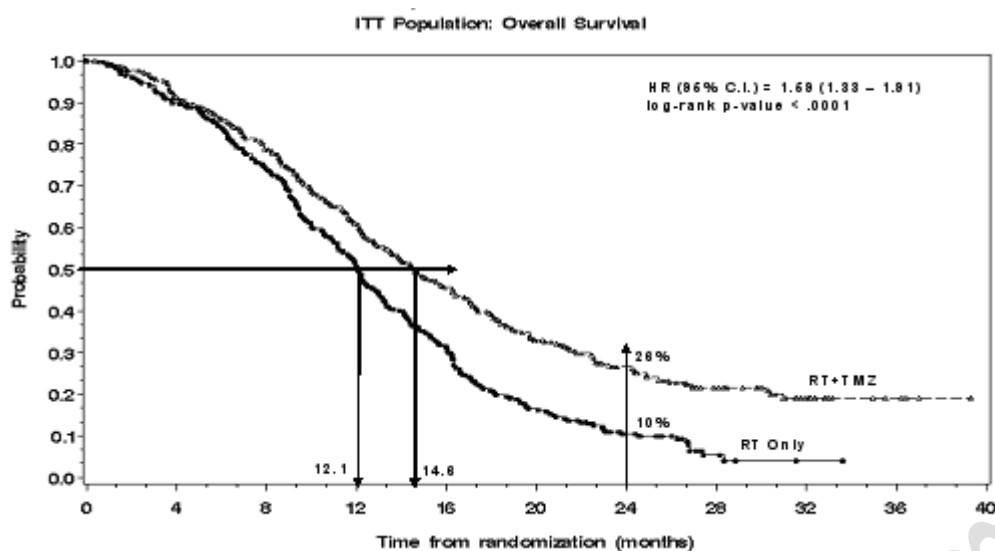


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione intent-to-treat)

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 radioterapia, 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 rispetto alla procarbazina su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosurea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante scansione 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 scansione 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% vs. 8% rispettivamente – chi-quadrato  $p = 0,008$ ) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e di 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 di  $\geq 80$ .

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  $p = < 0,01$  a 003).

#### *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 o il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

### Popolazione pediatrica

TMZ orale è 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 a TMZ è risultata simile agli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O<sup>6</sup> e N<sup>7</sup> della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC ed 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, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (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

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

### Eliminazione

L'emivita (t<sub>1/2</sub>) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di <sup>14</sup>C è la renale. In seguito a somministrazione orale dal 5% al 10% circa della dose viene recuperata immodificata 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. La clearance plasmatica, il volume di distribuzione e il tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

### Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di

farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/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, e il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori che risultavano letali tra il 60% e il 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 le reazioni avverse 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 per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a 6 cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Contenuto della capsula

Lattosio anidro  
Silice colloidale anidra  
Sodio amido glicolato tipo A  
Acido tartarico  
Acido stearico

#### Involucro della capsula:

Gelatina, acqua e biossido di titanio (E171).

#### Inchiostro di stampa:

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Ossido di ferro nero (E 172)  
Potassio idrossido

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### 6.3 Periodo di validità

2 anni.

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

Flacone

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nel flacone originale.

Tenere il flacone ben chiuso.

Bustina

Non conservare al di sopra dei 25 °C.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

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

Flacone

Flaconi di vetro tipo III ambrato con chiusure in polipropilene a prova di bambino e un essiccante, contenenti 5 o 20 capsule.

La confezione contiene un flacone.

Bustina

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

Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.

Confezione da 5 o 20 capsule rigide sigillate individualmente nelle bustine.

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 Temozolomide Accord venisse a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

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

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

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

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex,  
HA1 4HF,  
Regno Unito

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

EU/1/10/615/021

EU/1/10/615/022

EU/1/10/615/035

EU/1/10/615/036

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

Data di prima autorizzazione: 15 marzo 2010

Data dell'ultimo rinnovo: 12 gennaio 2015

## **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>

Agenzia Italiana del Farmaco

## **ALLEGATO II**

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



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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Accord Healthcare Limited  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Regno Unito

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

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

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).
- Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.