

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Lotus 20 mg capsule rigide  
Temozolomide Lotus 100 mg capsule rigide  
Temozolomide Lotus 140 mg capsule rigide  
Temozolomide Lotus 180 mg capsule rigide  
Temozolomide Lotus 250 mg capsule rigide

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg o 250 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:

Ogni capsula rigida da 20 mg contiene 182,2 mg di lattosio anidro.

Ogni capsula rigida da 100 mg contiene 85,7 mg di lattosio anidro.

Ogni capsula rigida da 140 mg contiene 119,98 mg di lattosio anidro.

Ogni capsula rigida da 180 mg contiene 154,26 mg di lattosio anidro.

Ogni capsula rigida da 250 mg contiene 214,25 mg di lattosio anidro.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule, rigide.

Le capsule di temozolomide da 20 mg sono giallo intenso opaco/bianco opaco, capsula n. 2, con stampato "LP" in inchiostro nero sul cappuccio giallo intenso opaco e "605" in inchiostro nero sul corpo bianco opaco della capsula, e riempito con una polvere da bianca a quasi bianca.

Le capsule di temozolomide da 100 mg sono rosa opaco/bianco opaco, capsula n. 2, con stampato "LP" in inchiostro nero sul cappuccio rosa opaco e "606" in inchiostro nero sul corpo bianco opaco della capsula, e riempito con una polvere da bianca a rosa.

Le capsule di temozolomide da 140 mg sono blu opaco/bianco opaco, capsula n. 1, con stampato "LP" in inchiostro nero sul cappuccio blu opaco e "607" in inchiostro nero sul corpo bianco opaco della capsula, e riempito con una polvere da bianca a rosa.

Le capsule di temozolomide da 180 mg sono arancione intenso opaco/bianco opaco, capsula n. 0, con stampato "LP" in inchiostro nero sul cappuccio arancione intenso opaco e "608" in inchiostro nero sul corpo bianco opaco della capsula, e riempito con una polvere da bianca a rosa.

Le capsule di temozolomide da 250 mg sono bianco opaco, capsula n. 0, con stampato "LP" in inchiostro nero sul cappuccio bianco opaco e "609" in inchiostro nero sul corpo bianco opaco della capsula, e riempito con una polvere da bianca a rosa.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Lotus è indicato nel trattamento di:

- Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi in associazione con radioterapia (RT) e successivamente in monoterapia.
- Bambini a partire dai 3 anni di età, adolescenti e pazienti adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo terapia standard.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temozolomide Lotus deve essere prescritto solo da medici con esperienza nel trattamento oncologico di tumori cerebrali.  
Può essere somministrata una terapia antiemetica (vedere paragrafo 4.4).

## Posologia

### Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

Temozolomide Lotus viene somministrato in associazione con radioterapia focale (fase concomitante) seguita da fino a 6 cicli di monoterapia con temozolomide (TMZ) (fase di monoterapia).

#### *Fase concomitante*

TMZ viene somministrata per via orale a una dose di 75 mg/m<sup>2</sup> al giorno per 42 giorni in concomitanza con radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non si raccomanda alcuna riduzione della dose, ma si deve decidere settimanalmente se ritardare o sospendere la somministrazione di TMZ in base a criteri di tossicità ematologica o non ematologica. La somministrazione di TMZ può essere proseguita per tutto il periodo di 42 giorni (fino a 49 giorni) se tutte le seguenti condizioni sono soddisfatte:

- Conta assoluta dei neutrofili (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- Conta dei trombociti  $\geq 100 \times 10^9/l$
- Criteri di tossicità comune (CTC) tossicità non ematologica  $\leq$  Grado 1 (ad eccezione per alopecia, nausea e vomito)

Durante il trattamento deve essere eseguita settimanalmente una conta ematica completa. La somministrazione di TMZ deve essere temporaneamente interrotta o sospesa in maniera permanente durante la fase concomitante in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica secondo i dati in Tabella 1.

Tossicità	Interruzione <sup>a</sup> di TMZ	Cessazione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	$\geq 0,5$ and $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Conta dei trombociti	$\geq 10$ and $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Tossicità non ematologica CTC (ad eccezione di alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

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

#### *Fase di monoterapia*

Quattro settimane dopo aver completato la fase concomitante TMZ + RT, TMZ viene somministrata fino ad un massimo di 6 cicli di trattamento in monoterapia. La dose al Ciclo 1 (monoterapia) è 150 mg/m<sup>2</sup> una volta al giorno per 5 giorni seguita da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, la dose viene aumentata a 200 mg/m<sup>2</sup> se la tossicità non ematologica CTC per il Ciclo 1 è di Grado  $\leq 2$  (ad eccezione di alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (ANC) è  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , e la conta dei trombociti è  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Se la dose non viene aumentata al Ciclo 2, l'aumento non deve essere fatto nei cicli successivi. Una volta aumentata, la dose resta a 200 mg/m<sup>2</sup> al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo, a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni della dose e le sospensioni del trattamento durante la fase di monoterapia devono essere applicate secondo le Tabelle 2 e 3.

Durante il trattamento deve essere eseguita una conta ematica completa al Giorno 22 (21 giorni dopo la prima dose di TMZ). La dose deve essere ridotta o la somministrazione deve essere sospesa secondo la Tabella 3.

*Tabella 2. Livelli di dose di TMZ per il trattamento in monoterapia*

Livello di dose	Dose di TMZ (mg/m <sup>2</sup> /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 della dose o sospensione di TMZ durante il trattamento in monoterapia*

Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose <sup>a</sup>	Sospensione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofilici	< 1.0 x 10 <sup>9</sup> /l	Vedere nota b
Conta dei trombociti	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Vedere nota b
Tossicità non ematologica CTC (ad eccezione di alopecia, nausea e vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4 <sup>b</sup>

a: I livelli di dose di TMZ sono elencati in Tabella 2.  
b: TMZ deve essere sospesa se:

- il livello di dose -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) provoca ancora una tossicità inaccettabile
- si verifica ancora la stessa tossicità non ematologica di Grado 3 (ad eccezione di alopecia, nausea e vomito) dopo la riduzione della dose.

*Pazienti adulti e pediatrici a partire dai 3 anni di età con gliomi maligni ricorrenti o in progressione:*

Un ciclo di trattamento è costituito da 28 giorni. In pazienti precedentemente non trattati con chemioterapia, TMZ viene somministrata per via orale a una dose di 200 mg/m<sup>2</sup> una volta al giorno per i primi 5 giorni seguita da una sospensione del trattamento di 23 giorni (totale di 28 giorni). In pazienti precedentemente trattati con chemioterapia, la dose iniziale è di 150 mg/m<sup>2</sup> una volta al giorno, da aumentare al secondo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> una volta al giorno, per 5 giorni se non c'è tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

**Popolazioni speciali**

*Popolazione pediatrica*

Nei pazienti di età pari o superiore a 3 anni, TMZ deve essere usato solo nel glioma maligno ricorrente o in progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini al di sotto dei 3 anni non è stata stabilita. Non ci sono dati disponibili.

#### *Pazienti con compromissione epatica o renale*

La farmacocinetica di TMZ in pazienti con funzionalità epatica normale è risultata sovrapponibile a quella di pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di TMZ in pazienti con compromissione epatica grave (Classe C di Child) o con danno renale. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche di TMZ, è improbabile che siano necessarie riduzioni della dose in pazienti con grave compromissione epatica o con qualsiasi grado di danno renale. Tuttavia, occorre esercitare cautela quando TMZ viene somministrato in questi pazienti.

#### *Pazienti anziani*

Sulla base di analisi farmacocinetiche di popolazione in pazienti di età compresa tra 19 e 78 anni, la clearance di TMZ non è influenzata dall'età. Tuttavia, i pazienti anziani (>70 anni di età) sembrano essere a rischio aumentato di neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

#### Modo di somministrazione

Temozolomide Lotus capsule rigide deve essere somministrato a digiuno.

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielodepressione (vedere paragrafo 4.4).

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

#### *Polmonite da Pneumocystis jirovecii*

I pazienti trattati in concomitanza con TMZ e RT in uno studio pilota per il piano terapeutico a 42 giorni hanno mostrato di essere a rischio particolare di sviluppare polmonite da Pneumocystis jirovecii (PCP). Pertanto, è necessaria una profilassi contro la PCP per tutti i pazienti in trattamento con TMZ e RT concomitanti per il regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni) indipendentemente dalla conta dei linfociti. Se si verifica linfopenia, devono proseguire la profilassi fino al ripristino della linfopenia al grado  $\leq 1$ .

Può esserci una maggiore incidenza di PCP quando TMZ viene somministrata durante un regime di dosaggio più lungo. Tuttavia, tutti i pazienti trattati con TMZ, in particolare i pazienti in trattamento con steroidi, devono essere tenuti sotto stretta osservazione per lo sviluppo di PCP, indipendentemente dal regime di trattamento. In pazienti che utilizzavano TMZ sono stati segnalati casi fatali di insufficienza respiratoria, in particolare in associazione con desametasone o altri steroidi.

#### *Epatotossicità*

In pazienti trattati con TMZ sono stati segnalati casi fatali di lesione epatica, inclusa insufficienza epatica fatale (vedere paragrafo 4.8). Prima dell'inizio del trattamento devono essere eseguiti test di funzionalità epatica al basale. In caso di anomalie, il medico deve valutare rischi e benefici prima di iniziare temozolomide, inclusa la possibilità di una insufficienza epatica fatale. Per i pazienti trattati con un ciclo a 42 giorni, i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere verificati dopo ciascun ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative anomalie della funzione epatica, il medico deve valutare rischi e benefici derivanti dalla prosecuzione del trattamento. La tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

#### *Tumori maligni*

Sono inoltre stati segnalati molto raramente casi di sindrome mielodisplastica e tumori maligni secondari, inclusa leucemia mieloide (vedere paragrafo 4.8).

### *Terapia antiemetica*

Nausea e vomito sono associate molto comunemente con TMZ.

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

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

Prima della dose iniziale della fase concomitante si raccomanda una profilassi antiemetica; questa è inoltre fortemente raccomandata durante la fase in monoterapia.

### *Pazienti con gliomi maligni ricorrenti o in progressione*

I pazienti che hanno manifestato vomito grave (Grado 3 o 4) in precedenti cicli di trattamento possono richiedere una terapia antiemetica.

### *Parametri di laboratorio*

I pazienti trattati con TMZ possono manifestare mielodepressione, inclusa pancitopenia prolungata, che può dare esito ad anemia aplastica, che in alcuni casi ha dato luogo a esito fatale. In alcuni casi, l'esposizione a medicinali concomitanti associati ad anemia aplastica, inclusi carbamazepina, fenitoina e sulfametossazolo/trimetoprim complica la valutazione. Prima della somministrazione, devono essere soddisfatti i seguenti parametri di laboratorio: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e conta delle piastrine  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Si deve effettuare una conta ematica completa al Giorno 22 (21 giorni dopo la prima dose) o entro 48 ore da quel giorno, e settimanalmente fino a ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  e conta delle piastrine  $> 100 \times 10^9/l$ . Se ANC scende a  $< 1,0 \times 10^9/l$  o la conta delle piastrine è  $< 50 \times 10^9/l$  durante qualsiasi ciclo, il ciclo successivo deve essere ridotto di un livello di dose (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose includono 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. L'esperienza in bambini più grandi e negli adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

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

I pazienti anziani sembrano essere a rischio elevato di neutropenia e trombocitopenia, rispetto ai pazienti più giovani. Pertanto occorre particolare cura quando TMZ viene somministrato nei pazienti anziani.

### *Pazienti di sesso maschile*

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non avere figli fino a 6 mesi dopo aver ricevuto l'ultima dose e di chiedere consiglio per la crioconservazione dello sperma prima del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

### *Lattosio*

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

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

In uno studio separato di fase I, la somministrazione di TMZ con ranitidina non ha dato luogo ad alterazioni nel grado di assorbimento di temozolomide o nell'esposizione al suo metabolita attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC).

La somministrazione di TMZ con cibo ha dato luogo ad una riduzione del 33% nella C<sub>max</sub> e del 9% nell'area sotto la curva (AUC).

Poiché non si può escludere che la modifica nel C<sub>max</sub> sia clinicamente significativa, Temozolomide Lotus deve essere somministrato senza cibo.

In base ad un'analisi di farmacocinetica di popolazione in studi clinici di fase II, la somministrazione concomitante di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti

dei recettori H2 o fenobarbitale non ha alterato la clearance di TMZ. La somministrazione concomitante con acido valproico è stata associata a una riduzione piccola ma statisticamente significativa nella clearance di TMZ.

Non sono stati condotti studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o sull'eliminazione di altri medicinali. Tuttavia, poiché TMZ non è sottoposto a metabolismo epatico e mostra di legarsi in maniera scarsa alle proteine, è improbabile che abbia un effetto sulla farmacocinetica di altri medicinali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di TMZ in associazione con altri agenti mielodepressivi può aumentare la probabilità di mielodepressione.

#### *Popolazione pediatrica*

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

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

#### *Gravidanza*

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

#### *Allattamento*

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

#### *Donne in età fertile*

Le donne in età fertile devono essere avvertite di utilizzare una contraccezione efficace per evitare gravidanze durante il trattamento con TMZ.

#### *Fertilità maschile*

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto, gli uomini in trattamento devono essere avvertiti di non avere figlio fino a 6 mesi dopo aver ricevuto l'ultima dose e di chiedere consiglio sulla crioconservazione dello sperma prima del trattamento, a causa della possibilità di infertilità irreversibile dovuta alla terapia con TMZ.

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

Temozolomide Lotus altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari a causa di affaticamento e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Esperienza negli studi clinici

Nei pazienti in trattamento con TMZ, sia usato in associazione con RT o come monoterapia dopo RT per glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, o come monoterapia in pazienti con gliomi ricorrenti o in progressione, le reazioni avverse segnalate molto comunemente sono state simili: nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea e affaticamento. Le convulsioni sono state segnalate molto comunemente nei pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi trattati in monoterapia, e l'eruzione cutanea è stata segnalata molto comunemente in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi in trattamento con TMZ in concomitanza con RT e anche in monoterapia, e comunemente nei gliomi ricorrenti. La maggior parte delle reazioni avverse ematologiche sono state segnalate comunemente o molto comunemente in entrambe le indicazioni (Tabelle 4 e 5); la frequenza di risultati di laboratorio di grado 3-4 viene presentata dopo ciascuna tabella.

Nelle tabelle gli effetti indesiderati sono classificati in base al sistema per classi e organi e alla frequenza. I gruppi di frequenza vengono definiti in base alla seguente convenzione: Molto comune ( $\geq 1/10$ ); Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). 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 fornisce gli eventi avversi emersi con il trattamento in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi durante le fasi di trattamento concomitanti e in monoterapia.

<i>Tabella 4. Eventi emersi con il trattamento durante le fasi di trattamento concomitanti e in monoterapia in pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi</i>		
Sistema di classe e organo	TMZ + RT concomitante n=288*	Monoterapia TMZ n=224
<b>Infezioni e infestazioni</b>		
Comune:	Infezione, <i>Herpes simplex</i> , infezione da ferita, faringite, candidiasi orale	Infezione, candidiasi orale
Non comune:		<i>Herpes simplex</i> , herpes zoster, sintomi simil-influenzali
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>		
Comune:	Neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leukopenia	Neutropenia febbrile, trombocitopenia, anemia, leukopenia
Non comune:	Neutropenia febbrile, anemia	Linfopenia, petecchie
<b>Patologie endocrine</b>		
Non comune:	Aspetto cushingoide	Aspetto cushingoide
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		
Molto comune:	Anoressia	Anoressia
Comune:	Iperglicemia, peso diminuito	Peso diminuito
Non comune:	Ipopotassiemia, fosfatasi alcalinaaumentata, peso aumentato	Iperglicemia, peso aumentato
<b>Disturbi psichiatrici</b>		
Comune:	Ansia, labilità emotiva, insonnia	Ansia, depressione, labilità emotiva, insonnia
Non comune:	Agitazione, apatia, disturbi del comportamento, depressione,	Allucinazione, amnesia

	allucinazione	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>		
Molto comune:	Cefalea	Convulsioni, cefalea
Comune:	Convulsioni, coscienza ridotta, sonnolenza, afasia, equilibrio alterato, capogiro, confusione, compromissione della memoria, concentrazione compromessa, neuropatia, parestesia, disturbo del linguaggio, tremore	Emiparesi, afasia, equilibrio alterato, sonnolenza, confusione, capogiro, compromissione della memoria, concentrazione compromessa, disfasia, disturbo neurologico (NOS), neuropatia, neuropatia periferica, parestesia, disturbo del linguaggio, tremore
Non comune:	Stato epilettico, disturbo extrapiramidale, emiparesi, atassia, disturbi cognitivi, disfasia, andatura anormale, iperestesia, ipoestesia, disturbo neurologico (NOS), neuropatia periferica	Emiplegia, atassia, coordinazione anormale, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale
<b>Patologie dell'occhio</b>		
Comune:	Visione offuscata	Difetto del campo visivo, visione offuscata, diplopia
Non comune:	Emianopsia, acuità visiva ridotta, disturbo della visione, difetto del campo visivo, dolore oculare	Acuità visiva ridotta, dolore oculare, secchezza oculare
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		
Comune:	Compromissione dell'udito	Compromissione dell'udito, tinnito
Non comune:	Otite media, tinnito, iperacusia, otalgia	Sordità, vertigini, otalgia
<b>Patologie cardiache</b>		
Non comune:	Palpitazione	
<b>Patologie vascolari</b>		
Comune:	Emorragia, edema, edema delle gambe	Emorragia, trombosi venosa profonda, edema delle gambe
Non comune:	Emorragia cerebrale, ipertensione	Embolia polmonare, edema, edema periferico
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		



Comune:	Dispnea, tosse	Dispnea, tosse
Non comune:	Polmonite, infezione delle vie aeree superiori, congestione nasale	Polmonite, sinusite, infezione delle vie aeree superiori, bronchite
<b>Patologie gastrointestinali</b>		
Molto comune:	Stipsi, nausea, vomito	Stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, diarrea, dolore addominale, dispepsia, disfagia	Stomatite, diarrea, dispepsia, disfagia, bocca secca
Non comune:		Distensione addominale, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale (NOS), gastroenterite, emorroidi
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		
Molto comune:	Rash, alopecia	Rash, alopecia
Comune:	Dermatite, cute secca, eritema, prurito	Cute secca, prurito
Non comune:	Esfoliazione della cute, reazione di fotosensibilità, pigmentazione anormale	Eritema, pigmentazione anormale, sudorazione aumentata
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		
Comune:	Debolezza muscolare, artralgia	Debolezza muscolare, artralgia, dolore muscolo-scheletrico, mialgia
Non comune:	Miopatia, dolore dorsale, dolore muscolo-scheletrico, mialgia	Miopatia, dolore dorsale
<b>Patologie renali e urinarie</b>		
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria	Incontinenza urinaria
Non comune:		Disuria
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		
Non comune:	Impotenza	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario

<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>		
Molto comune:	Affaticamento	Affaticamento
Comune:	Reazione allergica, febbre, lesione da radiazioni, edema del volto, dolore, perversione del gusto	Reazione allergica, febbre, lesione da radiazioni, dolore, perversione del gusto
Non comune:	Astenia, rossore, vampate di calore, condizione aggravata, irrigidimenti, scolorimento della lingua, parosmia, sete	Astenia, edema del volto, dolore, condizione aggravata, irrigidimenti, disturbo dentale, perversione del gusto
<b>Esami diagnostici</b>		
Comune:	aumento delle ALT	aumento delle ALT
Non comune:	Aumento degli enzimi epatici , aumento delle gamma GT, aumento delle AST	

\* Un paziente che era stato randomizzato al solo braccio RT ha ricevuto TMZ + RT.

#### *Risultati di laboratorio*

È stata osservata mielodepressione (neutropenia e trombocitopenia) che è una tossicità dose-limitante nota per la maggior parte degli agenti citotossici, incluso TMZ. Quando l'alterazione dei parametri di laboratorio si somma agli eventi avversi nel corso delle fasi di trattamento concomitante e in monoterapia, sono state osservate anomalie nei neutrofili di Grado 3 o Grado 4, inclusi eventi neutropenici, nell'8% dei pazienti. Anomalie nei trombociti di Grado 3 o Grado 4, inclusi eventi trombocitopenici, sono state osservate nel 14% dei pazienti trattati con TMZ.

#### Gliomi maligni ricorrenti o in progressione

Negli studi clinici, gli effetti indesiderati occorsi più di frequente correlati al trattamento sono stati disturbi gastrointestinali, nello specifico nausea (43%) e vomito (36%). Queste reazioni sono state di solito di Grado 1 o 2 (0-5 episodi di vomito in 24 ore) e sono stati autolimitanti o immediatamente controllabili con terapia antiemetica standard. L'incidenza di nausea e vomito gravi è stata del 4%. La tabella 5 include reazioni avverse segnalate durante gli studi clinici per i gliomi maligni ricorrenti o in progressione e successivamente alla commercializzazione di TMZ.

<i>Tabella 5. Reazioni avverse in pazienti con glioma maligni ricorrenti o in progressione</i>	
Infezioni e infestazioni	
Raro:	Infezioni opportunistiche, inclusa 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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	diminuzione del peso
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Cefalea
Comune:	Sonnolenza, capogiro, 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, irrigidimenti, malessere, dolore, perversione del gusto
Molto raro:	Reazioni allergiche, inclusa anafilassi, angioedema

#### *Risultati di laboratorio*

Trombocitopenia e neutropenia di Grado 3 o 4 si sono verificate rispettivamente nel 19% e 17% dei pazienti trattati per gliomi maligni. Ciò ha portato a ospedalizzazione e/o interruzione del trattamento con TMZ rispettivamente nell'8% e nel 4% dei casi. La mielodepressione era prevedibile (di solito entro i primissimi cicli, con nadir tra il Giorno 21 e Giorno 28), e la guarigione era rapida, in genere entro 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielodepressione cumulativa. La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia può aumentare il rischio di infezione.

#### *Sesso di appartenenza*

In un'analisi farmacocinetica di popolazione di un'esperienza di studio clinico, ci sono state 101 soggetti di sesso femminile e 169 soggetti di sesso maschile per i quali era disponibile la conta dei neutrofili al nadir e 110 soggetti di sesso femminile e 174 soggetti di sesso maschile per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Ci sono state percentuali più elevate di neutropenia di grado 4 ( $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12% vs 5%, e trombocitopenia ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9% vs 3%, nelle donne

rispetto agli uomini nel primo ciclo di terapia. In un set di dati per i gliomi ricorrenti in 400 soggetti, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nell'8% dei soggetti di sesso femminile vs. il 4% dei soggetti di sesso maschile, mentre la trombocitopenia di Grado 4 si è verificata nell'8% dei soggetti di sesso femminile vs. il 3% dei soggetti di sesso maschile nel primo ciclo di terapia. In uno studio su 288 soggetti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nel 3% dei soggetti di sesso femminile vs. lo 0% dei soggetti di sesso maschile e la trombocitopenia di Grado 4 si è verificata nell'1% dei soggetti di sesso femminile vs. lo 0% dei soggetti di sesso maschile nel primo ciclo di terapia.

#### Popolazione pediatrica

La TMZ per via orale è stata studiata in pazienti pediatrici (età 3-18 anni) con gliomi del tronco cerebrale ricorrenti o astrocitoma ricorrente di grado elevato, in un regime somministrato giornalmente per 5 giorni ogni 28 giorni. Benché i dati siano limitati, si prevede che la tolleranza nei bambini sia la stessa che negli adulti. La sicurezza di TMZ nei bambini al di sotto dei 3 anni non è stata stabilita.

#### Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse aggiuntive sono state identificate durante l'esposizione post-marketing:

<i>Tabella 6. Riassunto degli eventi segnalati con temozolomide in ambito post-marketing *</i>	
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Molto raro:	pancitopenia prolungata, anemia aplastica†
<b>Tumori benigni, maligni e non specificati</b>	
Molto raro:	sindrome mielodisplastica (MDS), tumori maligni secondari, inclusa leucemia mieloide
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Molto raro:	Polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, insufficienza respiratoria†
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Comune:	Aumenti degli enzimi epatici,
Non comune:	iperbilirubinemia, colestasi, epatite, lesione epatica, insufficienza epatica†
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Molto raro:	necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson

†Inclusi casi ad esito fatale.

\*Frequenze definite sulla base di studi clinici rilevanti.

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili).

## 4.9 Sovradosaggio

Nei pazienti sono state valutate clinicamente dosi di 500, 750, 1.000 e 1.250 mg/m<sup>2</sup> (dose totale per ciclo nell'arco di 5 giorni). La tossicità dose-limitante è stata ematologica ed è stata segnalata con qualsiasi dose ma si prevede che sia più grave a dosi più elevate. Un sovradosaggio di 10.000 mg (dose totale in un singolo ciclo nell'arco di 5 giorni) è stata assunta da un paziente e le reazioni avverse segnalate sono state pancitopenia, ipertensione, insufficienza multiorgano e morte. Ci sono segnalazioni di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni di trattamenti (fino a 64 giorni) con eventi avversi segnalati che includevano depressione del midollo spinale, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata, e che hanno causato la morte. In caso di

sovradosaggio, è necessaria la valutazione ematologica. Devono essere fornite misure di supporti laddove necessarie.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici – altri agenti alchilanti, codice ATC: L01A X03

#### Meccanismo d'azione

Temozolomide è un triazene che subisce rapida conversione chimica a pH fisiologico nell'attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC). Si ritiene che la citotossicità di MTIC sia dovuta principalmente all'alchilazione in posizione O6 della guanina con alchilazione aggiuntiva che si verifica anche in posizione N7. Si ritiene che le lesioni citotossiche che si sviluppano successivamente comportino riparazione aberrante dell'addotto metilico.

#### Efficacia e sicurezza clinica

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

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

TMZ è stata somministrata come terapia di salvataggio in una fase di follow-up in 161 dei 282 pazienti (57%) del braccio in trattamento con RT da sola, e in 62 dei 277 pazienti (22%) del braccio TMZ + RT.

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

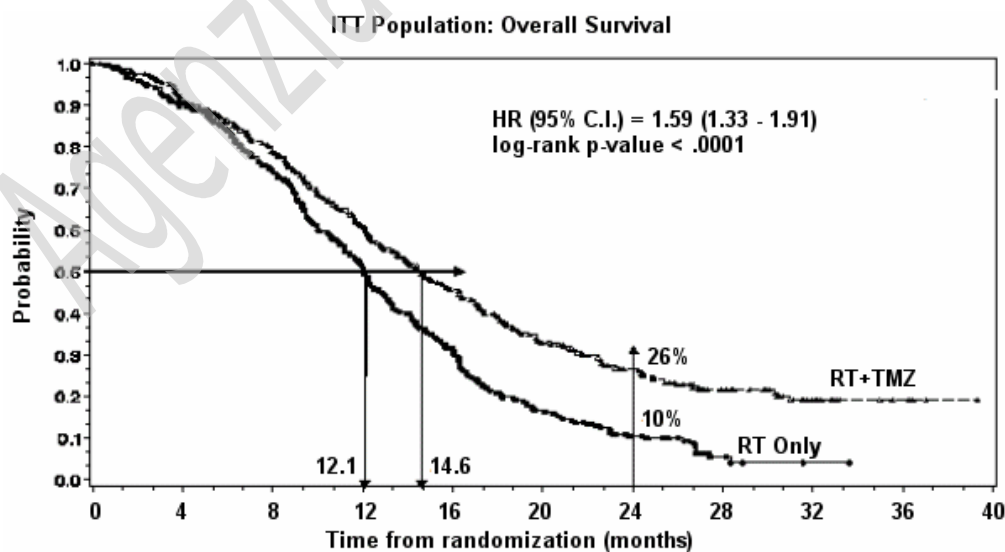


Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione intent-to-treat)

I risultati dello studio non sono stati in linea nel sottogruppo di pazienti con uno performance status basso (WHO PS=2, n=70), dove la sopravvivenza globale e il tempo di progressione sono simili in entrambi in bracci. Tuttavia, in questo gruppo di pazienti non sembrano essere presenti rischi inaccettabili.

#### *Gliomi maligni ricorrenti o in progressione*

I dati sull'efficacia clinica in pazienti con glioblastoma multiforme (performance status di Karnofsky [KPS]  $\geq 70$ ), in progressione o ricorrenti dopo chirurgia e RT, sono stati basati su due studi clinici con TMZ per via orale. Uno era uno studio non comparativo in 138 pazienti (il 29% aveva ricevuto precedente chemioterapia), e l'altro era uno studio randomizzato controllato con attivo di TMZ vs. procarbazine in un totale di 225 pazienti (il 67% aveva ricevuto precedente trattamento con chemioterapia a base di nitrosourea). In entrambi gli studi, l'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS) definita da risonanza magnetica o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era del 19%, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la sopravvivenza mediana globale di 5,4 mesi. La percentuale di risposta oggettiva (ORR) basata sulla risonanza magnetica è stata dell'8%. Nello studio randomizzato controllato con attivo, la PFS a 6 mesi era significativamente maggiore per la TMZ rispetto alla procarbazine (rispettivamente 21% vs. 8% - chi-square  $p=0,008$ ) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (log rank  $p=0,0063$ ). La sopravvivenza mediana è stata rispettivamente di 7,34 e 5,66 mesi per TMZ e procarbazine (log rank  $p=0,33$ ). A 6 mesi, la frazione di pazienti sopravvissuti era significativamente superiore nel braccio TMZ (60%) rispetto al braccio della procarbazine (44%) (chi-square  $p=0,019$ ). Nei pazienti con precedente chemioterapia è stato indicato un beneficio in quelli con un KPS  $\geq 80$ .

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 (riduzione a un KPS di  $<70$  o una riduzione di almeno 30 punti). I tempi mediani di progressione in questi endpoint variavano da 0,7 a 2,1 mesi in più per TMZ rispetto a procarbazine (log rank  $p < 0,01$  a  $0,03$ ).

#### *Astrocitoma anaplastico ricorrente*

In uno studio multicentrico, prospettico di fase II che valutava la sicurezza e l'efficacia di TMZ per via orale nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la PFS a 6 mesi era del 46%. La PFS mediana è stata di 5,4 mesi. La sopravvivenza mediana globale è stata di 14,6 mesi. La percentuale di risposta, basata sulla valutazione del revisore centrale, è stata del 35% (13 CR e 43 PR) per la popolazione intent-to-treat (ITT)  $n=162$ . In 43 pazienti è stata segnalata patologia stabile. La sopravvivenza libera da eventi a 6 mesi per la popolazione ITT è stata del 44% con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi, che è stata simile ai risultati per la sopravvivenza libera da progressione. Per la popolazione idonea per istologia, i risultati di efficacia sono stati simili. Il raggiungimento di una risposta radiologica obiettiva o il mantenimento di uno status libero da progressione sono stati fortemente associati al mantenimento o miglioramento della qualità della vita.

#### Popolazione pediatrica

TMZ per via orale è stato studiato nei pazienti pediatrici (età 3-18 anni) con glioma del tronco cerebrale ricorrente o astrocitoma ricorrente di grado elevato, in un regime di somministrazione giornaliera per 5 giorni ogni 28 giorni. La tolleranza a TMZ è stata simile agli adulti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

TMZ viene spontaneamente idrolizzato a pH fisiologico principalmente nella specie attiva 3-metil-(triazen-1-il)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato in 5-amino-imidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, e in metilidrazina, ritenuta la specie attiva alchilante. Si ritiene che la citotossicità di MTIC sia dovuta principalmente ad alchilazione del DNA soprattutto nelle posizioni O6 e N7 della guanina. Relativamente all'AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è rispettivamente  $\sim 2,4\%$  e  $23\%$ . In vivo, la  $t_{1/2}$  di MTIC è stata simile a quella di TMZ, 1,8 h.

#### Assorbimento

Dopo somministrazione orale in pazienti adulti, TMZ è assorbito rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la somministrazione (tempo medio tra 0,5 e 1,5 ore). Dopo

somministrazione orale di TMZ marcato  $^{14}\text{C}$ , l'escrezione fecale media di  $^{14}\text{C}$  nell'arco di 7 giorni dopo la somministrazione è stata di 0,8%, indicando completo assorbimento.

### Distribuzione

TMZ dimostra uno scarso legame con le proteine (dal 10 al 20%) e pertanto non si prevede che interagisca con sostanze ad elevato legame con le proteine.

Studi PET nell'uomo e i dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel sistema nervoso centrale (SNC). La penetrazione nel SNC è stata confermata in un paziente; l'esposizione del SNC basata sull'AUC di TMZ è stata circa il 30% di quella plasmatica, dato coerente con i dati negli animali.

### Eliminazione

L'emivita ( $t_{1/2}$ ) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione del  $^{14}\text{C}$  è renale. In seguito a somministrazione orale, circa il 5-10% della dose viene recuperata immodificata nelle urine nell'arco delle 24 ore e il resto viene escreto come acido di temozolomide, 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC) o metaboliti polari non identificati.

Le concentrazioni plasmatiche aumentano in maniera dose-correlata. La clearance plasmatica, il volume di distribuzione e l'emivita sono indipendenti dalla dose.

### Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione di TMZ ha rivelato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale o dall'uso di tabacco. In uno studio farmacocinetico separato, i profili di farmacocinetica plasmatica dei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata sono stati simili a quelli osservati nei pazienti con funzionalità epatica normale.

I pazienti pediatrici hanno avuto una AUC più elevata rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MTD) è stata 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 singolo ciclo (somministrazione per 5 giorni, 23 giorni di non trattamento), per 3 e 6 cicli nel ratto e nel cane. Gli obiettivi primari della tossicità hanno incluso il midollo spinale, il sistema linforeticolare, i testicoli, il tratto gastrointestinale e, a dosi elevate, che sono state letali per il 60-100% dei ratti e dei cani testati, si è verificata degenerazione della retina. Gran parte della tossicità ha mostrato evidenza di reversibilità, ad eccezione di eventi avversi sul sistema riproduttivo maschile e la degenerazione della retina. Tuttavia, poiché le dosi implicate nella degenerazione della retina sono state nell'intervallo letale, e non sono stati osservati effetti comparabili negli studi clinici, questo risultato non è stato considerato di rilevanza clinica.

TMZ è un agente embriotossico, teratogeno e genotossico. TMZ è più tossico per il ratto e per il cane che per l'uomo, e la dose clinica si avvicina alla dose minima letale nel ratto e nel cane. Riduzioni dose-correlate nei leucociti e nelle piastrine sembrano essere indicatori sensibili di tossicità. In uno studio sul ratto a 6 cicli sono stati osservate varietà di neoplasmi, inclusi carcinomi mammari, cheratocantoma della cute e adenoma a cellule basali, mentre non sono stati evidenti tumori o alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogenici di TMZ, con insorgenza dei primi tumori entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve persino per un agente alchilante.

I risultati dei test di aberrazione cromosomica di Ames/salmonella e dei Linfociti Periferici Umani (HPBL) hanno mostrato una risposta mutagenica positiva.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

Lattosio anidro

Sodio amido glicolato (Tipo A)  
Acido tartarico  
Silice colloidale anidra  
Acido stearico 50

Involucro della capsula:

Gelatina  
Titanio diossido (E171)

In aggiunta, per ciascun dosaggio:

*Capsule rigide da 20 mg:* ossido di ferro giallo (E172)  
*Capsule rigide da 100 mg:* ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172)  
*Capsule rigide da 140 mg:* indigotina-FD&C Blue2 (E132), ossido di ferro giallo (E172)  
*Capsule rigide da 180 mg:* ossido di ferro rosso (E172)

Inchiostro di stampa:

gomma lacca,  
alcool disidratato,  
alcool isopropilico,  
macrogol,  
acqua depurata  
ammoniaca soluzione forte  
potassio idrossido  
ossido di ferro nero (E172)

## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

3 anni.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Presentazione in sacchetto

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Presentazione in bustina

Dall'esterno all'interno, le bustine sono costituite da: PET, adesivo. Alluminio, adesivo e PE

Ciascuna bustina contiene 1 capsula rigida e viene dispensata in una scatola di cartone.

Il cartone contiene 1, 5 o 20 capsule rigide sigillate individualmente in bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le capsule non devono essere aperte. Se una capsula si danneggia, si deve evitare il contatto del contenuto in polvere con la pelle o le membrane mucose. Se temozolomide viene a contatto con la pelle o la mucosa, questa deve essere lavata immediatamente e accuratamente con acqua e sapone. I pazienti devono essere avvertiti di tenere le capsule fuori dalla portata e dalla vista dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere fatale. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.



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

LOTUS LAB LTD  
14-18 City Road, Cardiff,  
CF24 3DL  
UK

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

043470018 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 1 CAPSULA IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470020 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470032 - "20 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470044 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 1 CAPSULA IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470057 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470069 - "100 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470071 - "140 MG CAPSULE RIGIDE" 1 CAPSULA IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470083 - "140 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470095 - "140 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470107 - "180 MG CAPSULE RIGIDE" 1 CAPSULA IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470119 - "180 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470121 - "180 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470133 - "250 MG CAPSULE RIGIDE" 1 CAPSULA IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470145 - "250 MG CAPSULE RIGIDE" 5 CAPSULE IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE  
043470158 - "250 MG CAPSULE RIGIDE" 20 CAPSULE IN BUSTINA SINGOLA IN  
PET/ADESIVO/AL/ADESIVO/PE

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

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