ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Capsule rigide da 5 mg
Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide.

Eccipiente(i) con effetti noti
Ogni capsula rigida contiene 132,8 mg di lattosio anidro.

Capsule rigide da 20 mg
Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide.

Eccipiente(i) con effetti noti
Ogni capsula rigida contiene 182,2 mg di lattosio anidro.

Capsule rigide da 100 mg
Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide.

Eccipiente(i) con effetti noti
Ogni capsula rigida contiene 175,7 mg di lattosio anidro.

Capsule rigide da 140 mg
Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide.

Eccipiente(i) con effetti noti
Ogni capsula rigida contiene 246 mg di lattosio anidro.

Capsule rigide da 180 mg
Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide.

Eccipiente(i) con effetti noti
Ogni capsula rigida contiene 316,3 mg di lattosio anidro.

Capsule rigide da 250 mg
Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide.

Eccipiente(i) con effetti noti
Ogni capsula rigida contiene 154,3 mg di lattosio anidro.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida da 5 mg (capsula)

Le capsule rigide hanno un corpo bianco opaco, una testa verde opaca e sono stampate con inchiostro nero. Sulla testa è stampato "TEMODAL". Sul corpo sono stampati "5 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

Capsula rigida da 20 mg (capsula)

Le capsule rigide hanno un corpo bianco opaco, una testa gialla opaca e sono stampate con inchiostro nero. Sulla testa è stampato "TEMODAL". Sul corpo sono stampati "20 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

Capsula rigida da 100 mg (capsula)

Le capsule rigide hanno un corpo bianco opaco, una testa rosa opaca e sono stampate con inchiostro nero. Sulla testa è stampato "TEMODAL". Sul corpo sono stampati "100 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

Capsula rigida da 140 mg (capsula)

Le capsule rigide hanno un corpo bianco opaco, una testa blu e sono stampate con inchiostro nero. Sulla testa è stampato "TEMODAL". Sul corpo sono stampati "140 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

Capsula rigida da 180 mg (capsula)

Le capsule rigide hanno un corpo bianco opaco, una testa arancione opaca e sono stampate con inchiostro nero. Sulla testa è stampato "TEMODAL". Sul corpo sono stampati "180 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

Capsula rigida da 250 mg (capsula)

Le capsule rigide hanno un corpo e una testa bianca opaca e sono stampate con inchiostro nero. Sulla testa è stampato "TEMODAL". Sul corpo sono stampati "250 mg", il logo Schering-Plough e due righe.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temodal è indicato nel trattamento di:
- pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in associazione a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia.
- pazienti pediatrici di età ≥ 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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Temodal 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 somministrata per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m^2 per 42 giorni in associazione a radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non sono raccomandate riduzioni della dose, ma, in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, settimanalmente verrà deciso se ritardare o interrompere la somministrazione di TMZ. La somministrazione di TMZ può essere continuata durante i 42 giorni di periodo concomitante (fino a un massimo di 49 giorni) se tutte le seguenti condizioni vengono soddisfatte:

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

Durante il trattamento deve essere 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[a]	Cessazione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	≥ 0,5 e < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Conta trombocitica	≥ 10 e < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

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

Fase in monoterapia

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia		
Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose[a]	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[b]

a: i livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.
b: TMZ deve essere interrotto se:
- il livello di dose -1 (100 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^2 una volta al giorno per i primi 5 giorni seguiti da un'interruzione del trattamento per 23 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni totali). Per i pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia la dose iniziale è di 150 mg/m^2 una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m^2 una volta al giorno, per 5 giorni in assenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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 compromissione epatica o renale

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

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra i 19 e i 78 anni, ha evidenziato che la clearance 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

Le capsule rigide di Temodal devono essere assunte a digiuno.

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

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

Meningoencefalite erpetica

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

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

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

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

HBV

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

Epatotossicità

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere eseguiti dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica, i medici devono valutare il beneficio/rischio della prosecuzione del trattamento. Tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

Neoplasie

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 prima diagnosi

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

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

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

Parametri di laboratorio

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

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

Pazienti di sesso femminile

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non concepire un figlio per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crioconservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

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

Sodio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In uno studio separato di fase I, la somministrazione di TMZ con ranitidina non produce alterazioni sull'assorbimento della 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, Temodal deve essere somministrato senza cibo.

Dalla valutazione farmacocinetica della popolazione di studi di fase II è emerso che la somministrazione contemporanea di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti dei recettori H_2 o fenobarbitale non altera la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico è 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

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 150 mg/m^2 di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temodal non deve essere somministrato a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Allattamento

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

Donne in età fertile

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

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto, gli uomini in trattamento con TMZ devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo e devono essere avvertiti di non concepire un figlio per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crioconservazione 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 altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per l'insorgenza di senso di affaticamento e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

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

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

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

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide	
Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite[a], candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi[†], meningoencefalite erpetica[†], infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B[†], *herpes simplex*, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite[b]

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide	
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica[†], pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide[c]
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipopotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia[d], parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione[e], difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità[f], vertigini, tinnito, otalgia[g]
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria[†], polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale[h], dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica[†], danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopatia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simil-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico[i]
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati[j], peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamiltransferasi aumentata
Traumatismo, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni[k]

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide

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

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

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

Sesso

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Popolazione pediatrica

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

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

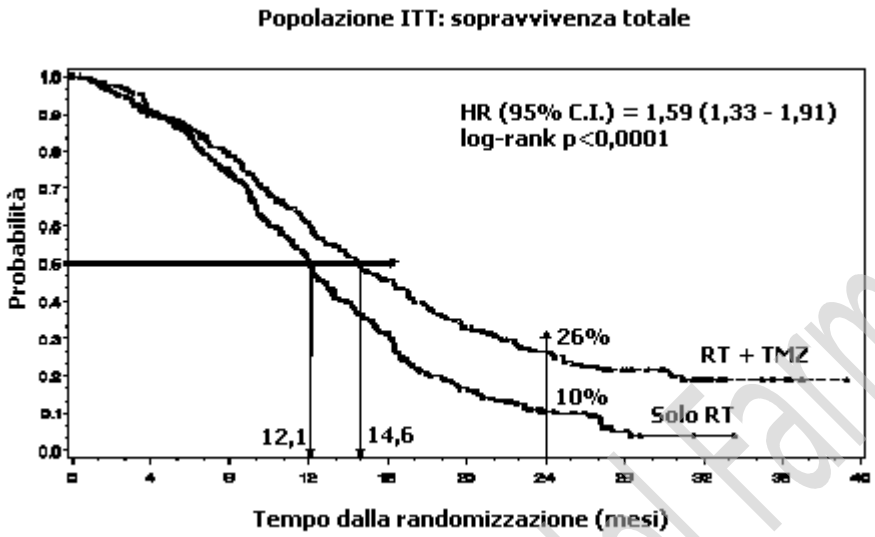

Figura 1 Curve di Kaplan-Meyer per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

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

Nello studio randomizzato con controllo attivo, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per TMZ che per la procarbazina (21 % verso 8 %, rispettivamente - chi quadrato p = 0,008) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (test log rank p = 0,0063). La sopravvivenza mediana per TMZ e procarbazina è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank p = 0,33). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravviventi 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 ≥ 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 0,03).

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Astrocitoma anaplastico ricorrente

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

Popolazione pediatrica

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-amino-imidazolo-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^6 e N^7 della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è ~ 2,4 % e 23 %, rispettivamente. *In vivo*, $t_{1/2}$ di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, 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 ^{14}C, l'escrezione fecale media di ^{14}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 ed i dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale CSF. La penetrazione nel CSF è stata confermata in un paziente; l'esposizione del CSF calcolata sulla base dell'AUC di TMZ, era circa il 30 % di quella del plasma, risultato coerente con i dati nell'animale.

Eliminazione

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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^2 per ciclo sia nei bambini che negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

Capsule rigide da 5 mg
Contenuto della capsula:
lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Testa della capsula:
gelatina,
titanio diossido (E 171),
sodio laurilsolfato,
ferro ossido giallo (E 172),
carminio d'indaco (E 132).

Inchiostro di stampa:
gomma lacca,

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

glicole propilenico (E 1520),
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,
ferro ossido nero (E 172).

Capsule rigide da 20 mg
Contenuto della capsula:
lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Testa della capsula:
gelatina,
titanio diossido (E 171),
sodio laurilsolfato,
ferro ossido giallo (E 172).

Inchiostro di stampa:
gomma lacca,
glicole propilenico (E 1520),
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,
ferro ossido nero (E 172).

Capsule rigide da 100 mg
Contenuto della capsula:
lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Testa della capsula:
gelatina,
titanio diossido (E 171),
sodio laurilsolfato,
ferro ossido rosso (E 172).

Inchiostro di stampa:
gomma lacca,
glicole propilenico (E 1520),
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,
ferro ossido nero (E 172).

Capsule rigide da 140 mg
Contenuto della capsula:
lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Testa della capsula:
gelatina,
titanio diossido (E 171),
sodio laurilsolfato,
carminio d'indaco (E 132).

Inchiostro di stampa:
gomma lacca,
glicole propilenico (E 1520),
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,
ferro ossido nero (E 172).

Capsule rigide da 180 mg
Contenuto della capsula:
lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Testa della capsula:
gelatina,
titanio diossido (E 171),
sodio laurilsolfato,
ferro ossido giallo (E 172),
ferro ossido rosso (E 172).

Inchiostro di stampa:
gomma lacca,
glicole propilenico (E 1520),
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,
ferro ossido nero (E 172).

Capsule rigide da 250 mg
Contenuto della capsula:
lattosio anidro,
silice colloidale anidra,
sodio amido glicolato tipo A,
acido tartarico,
acido stearico.

Testa della capsula:
gelatina,
titanio diossido (E 171),
sodio laurilsolfato.

Inchiostro di stampa:
gomma lacca,
glicole propilenico (E 1520),
acqua purificata,
ammonio idrossido,
potassio idrossido,

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

ferro ossido nero (E 172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le bustine sono composte da polietilene lineare a bassa densità (strato più interno), alluminio o polietilene tereftalato.
Ogni bustina contiene 1 capsula rigida ed è fornita in una scatola di cartone.
La scatola contiene 5 o 20 capsule rigide, in bustine individualmente sigillate.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

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

<u>Capsule rigide da 5 mg</u>
EU/1/98/096/024
EU/1/98/096/025

<u>Capsule rigide da 20 mg</u>
EU/1/98/096/013
EU/1/98/096/014

<u>Capsule rigide da 100 mg</u>
EU/1/98/096/015

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

EU/1/98/096/016

Capsule rigide da 140 mg
EU/1/98/096/017
EU/1/98/096/018

Capsule rigide da 180 mg
EU/1/98/096/019
EU/1/98/096/020

Capsule rigide da 250 mg
EU/1/98/096/021
EU/1/98/096/022

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 gennaio 1999
Data del rinnovo più recente: 17 dicembre 2008

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 100 mg di temozolomide.
Dopo la ricostituzione, 1 ml di soluzione per infusione contiene 2,5 mg di temozolomide.

Eccipiente(i) con effetti noti
Ciascun flaconcino contiene 55,2 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.

Polvere bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temodal è indicato nel trattamento di:
- pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi in associazione a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia
- pazienti pediatrici di età ≥ 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

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

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

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Temodal 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 somministrata ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m^2 per 42 giorni in associazione a radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non sono raccomandate riduzioni della dose, ma, in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, settimanalmente verrà deciso se ritardare o interrompere la somministrazione di TMZ. La somministrazione di TMZ può essere continuata durante i 42 giorni di periodo concomitante (fino a un massimo di 49 giorni) se tutte le seguenti condizioni vengono soddisfatte:
- conta assoluta dei neutrofili (ANC) ≥ 1,5 x 10^9/l
- conta trombocitica ≥ 100 x 10^9/l

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

- Common Toxicity Criteria (CTC) per tossicità non ematologica ≤ 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[a]	Cessazione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	≥ 0,5 e < 1,5 x 10^9/l	< 0,5 x 10^9/l
Conta trombocitica	≥ 10 e < 100 x 10^9/l	< 10 x 10^9/l
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

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

Fase in monoterapia

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

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

Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia

Livello di Dose	Dose di TMZ (mg/m^2/giorno)	Note
–1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dosi durante i Cicli 2-6 in assenza di tossicità

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia		
Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose[a]	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	< 1,0 x 10^9/l	Vedere nota b
Conta trombocitica	< 50 x 10^9/l	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4[b]

a: i livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2.
b: TMZ deve essere interrotto se:
- il livello di dose -1 (100 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 ad un dosaggio di 200 mg/m^2 una volta al giorno per i primi 5 giorni seguiti da un'interruzione del trattamento per 23 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni totali). Per i pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia la dose iniziale è di 150 mg/m^2 una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m^2 una volta al giorno, per 5 giorni in assenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

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 compromissione epatica o renale

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

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra i 19 e i 78 anni, ha evidenziato che la clearance 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

Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione deve essere somministrato **solo per infusione endovenosa**. **Non deve** essere somministrato attraverso altre vie di somministrazione, come quella intratecale, intramuscolare o sottocutanea. Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione può essere somministrato nella stessa linea e.v. con sodio cloruro 0,9% iniettabile. È incompatibile con soluzioni di destrosio.

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

La dose adeguata di TMZ deve essere infusa per via endovenosa, con l'impiego di una pompa, per un tempo di 90 minuti.

Analogamente a quanto accade per altri agenti chemioterapici simili, si raccomanda cautela per evitare uno stravaso. Reazioni avverse nel sito di iniezione, per lo più di durata lieve o breve, sono state segnalate in pazienti in trattamento con Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione. Gli studi preclinici non hanno evidenziato alcun danno permanente dei tessuti (vedere paragrafi 4.8 e 5.3).

Temodal è disponibile anche in una formulazione in capsule rigide (per uso orale). Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione, somministrato mediante infusione endovenosa per 90 minuti, è bioequivalente alla formulazione in capsule rigide (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

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

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

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

Meningoencefalite erpetica

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

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

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

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

HBV

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Epatotossicità

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

Neoplasie

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 prima diagnosi

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

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione

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

Parametri di laboratorio

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti di sesso femminile

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

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non concepire un figlio per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crioconservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Sodio

Questo medicinale contiene 55,2 mg di sodio per flaconcino, equivalente a 2,8 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto. Da tenere in considerazione nei pazienti in regime alimentare con controllo dell'apporto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Dalla valutazione farmacocinetica della popolazione di studi di fase II è emerso che la somministrazione contemporanea di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti dei recettori H_2 o fenobarbitale non altera la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico è 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

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 150 mg/m^2 di TMZ (vedere paragrafo 5.3). Temodal non deve essere somministrato 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 al seno deve essere interrotto durante il trattamento con TMZ.

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Donne in età fertile

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

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto, gli uomini in trattamento con TMZ devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo e devono essere avvertiti di non concepire un figlio per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crioconservazione 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 altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per l'insorgenza di senso di affaticamento e sonnolenza (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici con capsule rigide

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

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide	
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica[†], pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide[c]
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipopotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia[d], parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione[e], difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità[f], vertigini, tinnito, otalgia[g]
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria[†], polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale[h], dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica[†], danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopatia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simil-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico[i]
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati[j], peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamiltransferasi aumentata
Traumatismo, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni[k]

[a] Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica
[b] Comprende gastroenterite, gastroenterite virale
[c] Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

[d] Comprende neuropatia, neuropatia periferica, polineuropatia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica
[e] Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio
[f] Comprende sordità, sordità bilaterale, sordità neurosensoriale, sordità monolaterale
[g] Comprende otalgia, fastidio auricolare
[h] Comprende dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio addominale
[i] Comprende edema periferico, tumefazione periferica
[j] Comprende test della funzionalità epatica aumentato, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati
[k] Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni
[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

Risultati di laboratorio

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

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio

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

Sesso

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

Popolazione pediatrica

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di prima diagnosi

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

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

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

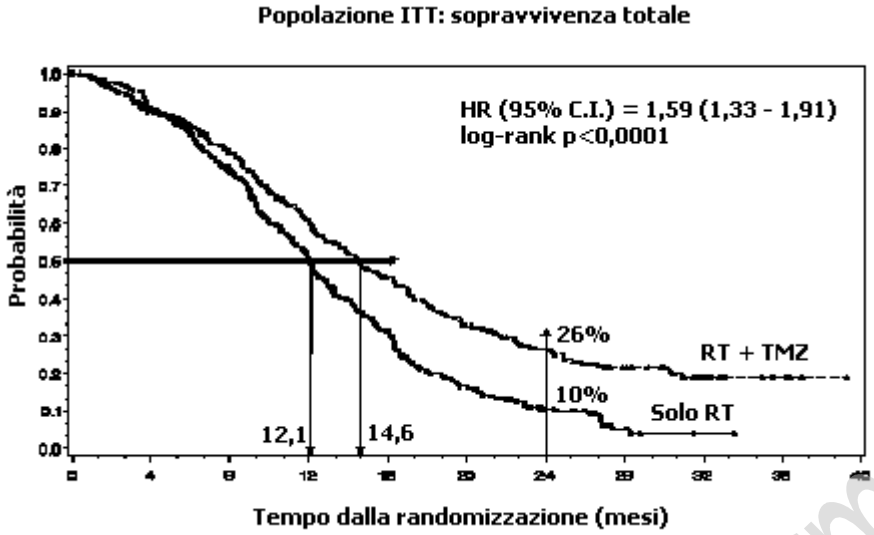

Figura 1 Curve di Kaplan-Meyer per la sopravvivenza totale (popolazione ITT)

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

Nello studio randomizzato con controllo attivo, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per TMZ che per la procarbazina (21 % verso 8 %, rispettivamente - chi quadrato p = 0,008) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (test log rank p = 0,0063). La sopravvivenza mediana per TMZ e procarbazina è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank p = 0,33). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravviventi 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 ≥ 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 0,03).

Astrocitoma anaplastico ricorrente

In uno studio multicentrico, prospettico di fase II atto a valutare la sicurezza e l'efficacia di TMZ orale nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la PFS a 6 mesi è stata pari al 46 %. La PFS mediana è stata di 5,4 mesi. La sopravvivenza mediana globale era di 14,6 mesi. Il

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

tasso di risposta, basato sulla valutazione del revisore centrale, è stato del 35 % (13 RC e 43 RP) per il gruppo di popolazione intent-to-treat (ITT) n=162. Per 43 pazienti è stata riportata malattia stabile. La sopravvivenza a 6 mesi libera da eventi per la popolazione ITT, è stata del 44 % con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi; tali risultati sono simili a quelli per la sopravvivenza senza progressione. Per quanto riguarda la popolazione eleggibile per istologia, i risultati di efficacia sono stati simili. L'ottenimento di una risposta radiologica obiettiva od il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

Popolazione pediatrica

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-amino-imidazolo-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^6 e N^7 della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC e AIC è ~ 2,4 % e 23 %, rispettivamente. *In vivo*, $t_{1/2}$ di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, e pari a 1,8 h.

In uno studio di bioequivalenza in aperto, in *crossover* a due vie, sul profilo farmacocinetico di TMZ per via orale ed endovenosa, in pazienti con tumori primitivi del sistema nervoso centrale (SNC), Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione somministrato per 90 minuti, è risultato bioequivalente per C_{max} e AUC di TMZ e MTIC, rispetto a Temodal capsule rigide, dopo la somministrazione di una dose da 150 mg/m^2. I valori medi di C_{max} per TMZ e MTIC sono stati rispettivamente 7,4 µg/ml e 320 ng/ml, dopo 90 minuti di infusione endovenosa. I valori medi di AUC($0 \rightarrow \infty$) per TMZ e MTIC sono stati rispettivamente 25 µg•h/ml e di 1.004 ng•h/ml.

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 ^{14}C, l'escrezione fecale media di ^{14}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 ed i dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale CSF. La penetrazione nel CSF è stata confermata in un paziente; l'esposizione del CSF calcolata sulla base dell'AUC di TMZ, era circa il 30 % di quella del plasma, risultato coerente con i dati nell'animale.

Eliminazione

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica 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^2 per ciclo sia nei bambini che negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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.

La formulazione endovenosa ha prodotto irritazione locale nel sito di iniezione, sia nei conigli, sia nei ratti. L'irritazione è stata temporanea e non associata a danno durevole dei tessuti.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Mannitolo (E421)
Treonina
Polisorbato 80
Sodio citrato (per la regolazione del pH)
Acido cloridrico concentrato (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso: 4 anni

Soluzione ricostituita:
Dopo la ricostituzione, è stata dimostrata la stabilità chimico-fisica in uso per 14 ore a 25°C, compreso il tempo di infusione.
Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso prima dell'impiego, sono di responsabilità dell'utilizzatore e normalmente non dovrebbero superare le 24 ore a una temperatura compresa fra 2 e 8°C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e convalidate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Per le condizioni di conservazione del medicinale ricostituito, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro trasparente di tipo I, sigillati con tappi in gomma bromobutilica e sigilli di alluminio con cappuccio *flip-off* color pesca. Ciascun flaconcino contiene 100 mg di TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml è fornito in confezioni da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Occorre osservare cautela nel maneggiare Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione. È necessario indossare i guanti e utilizzare una tecnica in asepsi. Se Temodal 2,5 mg/ml entra in contatto con la cute o la mucosa, lavare immediatamente a fondo con acqua e sapone.

Ciascun flaconcino deve essere ricostituito con 41 ml di acqua sterilizzata per iniezioni. La soluzione risultante contiene 2,5 mg/ml di TMZ. I flaconcini devono essere girati delicatamente e non agitati. La soluzione deve essere ispezionata e ogni flaconcino contenente materiale particolato visibile non deve essere utilizzato. Prelevare fino a 40 ml di soluzione ricostituita, in accordo alla dose totale prescritta, e trasferirli in una sacca per infusione vuota da 250 ml (PVC o poliolefina). Il deflussore della pompa deve essere attaccato alla sacca, dopo essere stato lavato e chiuso. Temodal 2,5 mg/ml deve essere somministrato **esclusivamente** per infusione endovenosa per un tempo di 90 minuti.

Temodal 2,5 mg/ml polvere per soluzione per infusione può essere somministrato nella stessa linea e.v. con sodio cloruro 0,9% iniettabile. È incompatibile con soluzioni di destrosio.
In assenza di dati aggiuntivi questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali o infuso contemporaneamente attraverso la stessa linea di somministrazione endovenosa.

Questo medicinale è esclusivamente monouso. 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

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

EU/1/98/096/023

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 gennaio 1999
Data del rinnovo più recente: 17 dicembre 2008

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

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

ALLEGATO II

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024

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

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

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Organon Heist bv
Industriepark 30
2220 Heist-op-den-Berg
Belgio

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

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

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

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea dei 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Documento reso disponibile da AIFA il 17/02/2024
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco