

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 5 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 5 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido: Cada cápsula dura contiene 168 mg de lactosa anhidra.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas duras de 5 mg son cápsulas de gelatina dura de color verde/blanco, con la impresión 'TMZ' en la tapa y '5' en el cuerpo.

Cada cápsula tiene aproximadamente 15 mm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Temozolomida Accord está indicado en el tratamiento de:

- pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

4.2 Posología y forma de administración

Temozolomida Accord sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética (ver sección 4.4).

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temozolomida Accord se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TMZ) (fase de monoterapia).

Fase concomitante

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de

TMZ se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC) \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

Tabla 1. Interrupción o suspensión de la administración de TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ

Toxicidad	Interrupción de TMZ^a	Suspensión de TMZ
Recuento Absoluto de Neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Recuento de Trombocitos	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según CTC \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m^2 una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m^2 si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m^2 al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las Tablas 2 y 3.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de TMZ). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Nivel de dosis	Dosis de TMZ (mg/m ² /día)	Observaciones
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis ^a	Suspender TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	< 50 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4 ^b según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.

b: Se suspende TMZ si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma maligno recurrente o progresivo:

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido de una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada (ver secciones 4.4 y 5.1). No se han determinado ni la seguridad ni la eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de la TMZ fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Temozolomida Accord debe administrarse en estado de ayuno.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse.

Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

Durante el tratamiento con TMZ, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV) (ver sección 4.8).

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1 .

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. En pacientes que toman temozolomida se han descrito casos de fallo respiratorio fatal, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

VHB

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con temozolomida (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar pruebas de función hepática base. En caso de resultados anómalos, el médico debe evaluar la relación beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolomida incluyendo el riesgo potencial de fallo hepático con resultado de muerte. En los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse a mitad de ciclo. En todos los pacientes, se deben realizar análisis de función hepática después de cada ciclo de tratamiento. En pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, el médico debe evaluar detenidamente la relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento. La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas, o incluso más tiempo, después del último tratamiento con temozolomida.

Meningoencefalitis herpética

En casos poscomercialización, se ha observado meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (ver sección 4.8).

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ, Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína, y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9/l$. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas fuera $< 50 \times 10^9/l$ durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección 4.2). Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2 .

Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver sección 4.2 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes varones

Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del espermatozoide antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En otro estudio en fase I, la administración de TMZ con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de TMZ con los alimentos resultó en una disminución del 33 % de la C_{max} y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, Temozolomida Accord no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de TMZ sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que TMZ no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección 5.2).

El empleo de TMZ en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de un método anticonceptivo efectivo para evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ.

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m² de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver sección 5.3).

Temozolomida Accord no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si TMZ se elimina en la leche humana; por tanto, se debe suspender el periodo de lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Fertilidad masculina

TMZ puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se advierte a los hombres que vayan a ser tratados con ella que eviten dejar embarazada a su pareja hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la última dosis y que busquen asesoramiento sobre criopreservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TMZ tiene una influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la fatiga y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Experiencia de ensayos clínicos

En pacientes tratados con TMZ en los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se notificaron frecuentemente; la frecuencia de los hallazgos de laboratorio de Grado 3-4 se presenta después de la Tabla 4.

Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas (43 %) y los vómitos (36 %) fueron generalmente de Grados 1 ó 2 (de 0 a 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitantes o fácilmente controlados con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos graves fue del 4 %.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis ^a , candidiasis oral
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por P carinii), sepsis [†] , meningoencefalitis herpética [†] , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B [†] , herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis ^b
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, limfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica [†] , pancitopenia, petequias
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide ^c

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia
Poco frecuentes:	Hipocalcemia, fosfatasa alcalina elevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía ^d , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes:	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anormalidad de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión ^e , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera ^f , vértigo, acúfenos, dolor de oídos ^g
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Palpitación
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio [†] , neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática [†] , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal
Frecuencia no conocida:	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico ⁱ
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas ^j , peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamyltransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Lesión por radiación ^k

a Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

b Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

c Incluye cushingoide, síndrome de Cushing

d Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica

e Incluye discapacidad visual, trastorno ocular

f Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral

g Incluye dolor de oído, molestias en el oído

h Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales

i Incluye edema periférico, hinchazón periférica

j Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

k Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación

† Incluye _n casos con resultados mortales

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TMZ. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y los eventos adversos se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo eventos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron TMZ.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 % respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con TMZ en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el valor más bajo de parámetros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Género

En un análisis de farmacocinética basada en la población sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir de los recuentos de neutrófilos para 101 mujeres y 169 hombres, y del nadir de plaquetas para 110 mujeres y 174 hombres. En el primer ciclo de terapia hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % frente al 3 %, en mujeres que en hombres. En una serie de datos de 400 pacientes con glioma recurrente, tras el primer ciclo de terapia, se produjo neutropenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 4 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 3 % de los hombres. En un ensayo con 288 pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de Grado 4 en el 3 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 1 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de eventos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m² (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y las reacciones adversas que se notificaron fueron pancitopenia, pirexia,

fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas como supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos grave y prolongada, con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes, código ATC: L01A X03.

Mecanismo de acción

La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O⁶ de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N⁷. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se aleatorizaron un total de 573 pacientes para recibir o TMZ + RT (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del brazo de TMZ + RT recibieron TMZ concomitante (75 mg/m²) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (hasta un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido de TMZ en monoterapia (150 - 200 mg/m²) en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con TMZ.

En la fase de seguimiento se administró TMZ como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57 %) del brazo de RT sola, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) del brazo de TMZ + RT.

El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de $p < 0,0001$ a favor del brazo de TMZ. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26 % frente a 10 %) es mayor para el brazo de RT + TMZ. La adición de TMZ concomitante a la RT, seguida de TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (Figura 1).

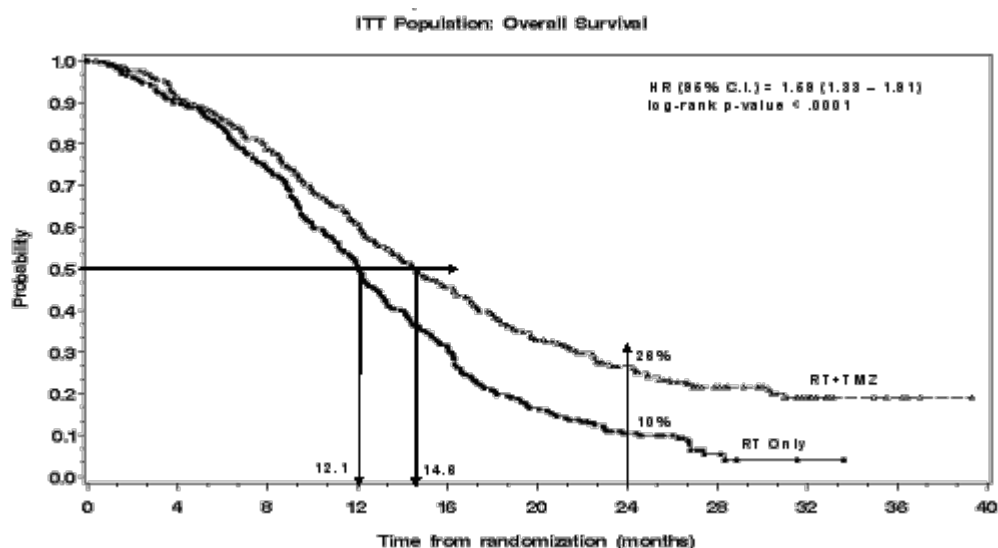


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)

Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS =2, n=70), en el que la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos brazos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de estado funcional de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progresivo o recurrente después de cirugía y RT, se basaron en dos ensayos clínicos con TMZ oral. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo aleatorizado con brazo control activo de TMZ frente a procarbazona sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por los escáneres de IRM o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19 %, la progresión de la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a las IRM fue del 8 %.

En el ensayo aleatorizado de brazo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TMZ que para la procarbazona (21 % frente al 8 %, respectivamente - prueba de chi-cuadrado $p=0,008$) con una mediana del PLE de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, $p=0,0063$). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TMZ y procarbazona, respectivamente (rango logarítmico de $p=0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el brazo de TMZ (60 %) en comparación con el brazo de procarbazona (44 %) (prueba de chi-cuadrado $p=0,019$). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80 .

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a TMZ sobre la procarbazona al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (decrece hasta KPS de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para TMZ que para la procarbazona (Test de rango logarítmico, $p < 0,01$ a $0,03$).

Astrocitoma anaplásico recurrente

En un ensayo de fase II, multicéntrico, y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la TMZ oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 46 %. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la

evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) n=162. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44 %, con una mediana de la supervivencia libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a TMZ es similar a la de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TMZ se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. *In vivo*, el t_{1/2} de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se adsorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de TMZ marcado con ¹⁴C, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TMZ demuestra baja unión a proteínas (10 % a 20 %), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación

La vida media en el plasma (t_{1/2}) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ¹⁴C es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio

farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos, no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1000 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Las dianas principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para del 60 % al 100 % de las ratas y perros tratados, se produjo la degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal, y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ es más tóxica en la rata y el perro que en los seres humanos, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas parecen ser unos indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de TMZ, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de los test de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpos de la cápsula de 5 mg

Gelatina
Agua
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Índigo carmín (E132)

Tinta de impresión:

Shellac
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Frasco

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el frasco original

Conservar el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

Sachet

No conservar a temperatura superior a 25°C

Conservar el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco

Frascos de cristal de color ámbar de tipo III con cierres de polipropileno a prueba de niños y un desecante, que contienen 5 ó 20 cápsulas.

Sachet

Sachet de poliéster/aluminio/polietileno (PET/alu/PE)

Cada sachet contiene 1 cápsula dura.

Tamaño del envase de 5 o 20 cápsulas duras cerradas herméticamente de manera individual en sachet.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si Temozolomida Accord entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse inmediata y concienzudamente con jabón y agua.

Se debe informar a los pacientes para que mantengan las cápsulas fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edificio Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 marzo 2010, 21 noviembre 2012, 4 de abril 2013
Fecha de la última renovación: 12 de enero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 20 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 20 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido: La cápsula dura de 20mg contiene 14,6mg de lactosa anhidra

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas duras de 20 mg son cápsulas de gelatina dura de color amarillo/blanco, , con la impresión 'TMZ' en la tapa y '20' en el cuerpo.

Cada cápsula tiene aproximadamente 11 mm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Temozolomida Accord está indicado en el tratamiento de:

- pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

4.2 Posología y forma de administración

Temozolomida Accord sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética (ver sección 4.4).

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temozolomida Accord se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TMZ) (fase de monoterapia).

Fase concomitante

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de

TMZ se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC) \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

<u>Tabla 1. Interrupción o suspensión de la administración de TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ</u>		
Toxicidad	Interrupción de TMZ ^a	Suspensión de TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Recuento de trombocitos	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según CTC \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m^2 una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m^2 si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m^2 al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las Tablas 2 y 3.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de TMZ). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Nivel de dosis	Dosis de TMZ (mg/m ² /día)	Observaciones
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis ^a	Suspender TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	< 50 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4 ^b según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.

b: Se suspende TMZ si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma maligno recurrente o progresivo:

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido de una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada (ver secciones 4.4 y 5.1). No se han determinado ni la seguridad ni la eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de la TMZ fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Temozolomida Accord debe administrarse en estado de ayuno.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse.

Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

Durante el tratamiento con TMZ, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV) (ver sección 4.8).

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1 .

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. En pacientes que toman temozolomida se han descrito casos de fallo respiratorio fatal, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

VHB

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con temozolomida (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar pruebas de función hepática base. En caso de resultados anómalos, el médico debe evaluar la relación beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolomida incluyendo el riesgo potencial de fallo hepático con resultado de muerte. En los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse a mitad de ciclo. En todos los pacientes, se deben realizar análisis de función hepática después de cada ciclo de tratamiento. En pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, el médico debe evaluar detenidamente la relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento. La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas, o incluso más tiempo, después del último tratamiento con temozolomida.

Meningoencefalitis herpética

En casos poscomercialización, se ha observado meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (ver sección 4.8).

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ, Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína, y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9/l$. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas fuera $< 50 \times 10^9/l$ durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección 4.2). Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2 .

Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver sección 4.2 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes varones

Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del espermatozoide antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En otro estudio en fase I, la administración de TMZ con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de TMZ con los alimentos resultó en una disminución del 33 % de la C_{max} y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, Temozolomida Accord no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de TMZ sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que TMZ no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección 5.2).

El empleo de TMZ en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de un método anticonceptivo efectivo para evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ.

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m² de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver sección 5.3). Temozolomida Accord no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si TMZ se elimina en la leche humana; por tanto, se debe suspender el periodo de lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Fertilidad masculina

TMZ puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se advierte a los hombres que vayan a ser tratados con ella que eviten dejar embarazada a su pareja hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TMZ tiene una influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la fatiga y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Experiencia de ensayos clínicos

En pacientes tratados con TMZ en los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se notificaron frecuentemente; la frecuencia de los hallazgos de laboratorio de Grado 3-4 se presenta después de la Tabla 4.

Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas (43 %) y los vómitos (36 %) fueron generalmente de Grados 1 ó 2 (de 0 a 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitantes o fácilmente controlados con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos graves fue del 4 %.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis ^a , candidiasis oral
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por <i>P. carinii</i>), sepsis [†] , meningoencefalitis herpética [†] , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B [†] , herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis ^b
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica [†] , pancitopenia, petequias
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide ^c

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia
Poco frecuentes:	Hipocalcemia, fosfatasa alcalina elevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía ^d , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes:	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anomalía de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión ^e , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera ^f , vértigo, acúfenos, dolor de oídos ^g
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Palpitación
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio [†] , neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática [†] , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal
Frecuencia no conocida:	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico ⁱ
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas ^j , peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamyltransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Lesión por radiación ^k

a Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

b Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

c Incluye cushingoide, síndrome de Cushing

d Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica

e Incluye discapacidad visual, trastorno ocular

f Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral

g Incluye dolor de oído, molestias en el oído

h Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales

i Incluye edema periférico, hinchazón periférica

j Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

k Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación

† Incluyen casos con resultados mortales

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TMZ. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y los eventos adversos se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo eventos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron TMZ.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 % respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con TMZ en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el valor más bajo de parámetros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Género

En un análisis de farmacocinética basada en la población sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir de los recuentos de neutrófilos para 101 mujeres y 169 hombres, y del nadir de plaquetas para 110 mujeres y 174 hombres. En el primer ciclo de terapia hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % frente al 3 %, en mujeres que en hombres. En una serie de datos de 400 pacientes con glioma recurrente, tras el primer ciclo de terapia, se produjo neutropenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 4 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 3 % de los hombres. En un ensayo con 288 pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de Grado 4 en el 3 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 1 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de eventos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema [nacional](#) de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m² (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y las reacciones adversas que se notificaron fueron pancitopenia, pirexia,

fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas como supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos grave y prolongada, con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes, código ATC: L01A X03.

Mecanismo de acción

La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O⁶ de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N⁷. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se aleatorizaron un total de 573 pacientes para recibir o TMZ + RT (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del brazo de TMZ + RT recibieron TMZ concomitante (75 mg/m²) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (hasta un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido de TMZ en monoterapia (150 - 200 mg/m²) en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con TMZ.

En la fase de seguimiento se administró TMZ como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57 %) del brazo de RT sola, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) del brazo de TMZ + RT.

El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de $p < 0,0001$ a favor del brazo de TMZ. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26 % frente a 10 %) es mayor para el brazo de RT + TMZ. La adición de TMZ concomitante a la RT, seguida de TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (Figura 1).

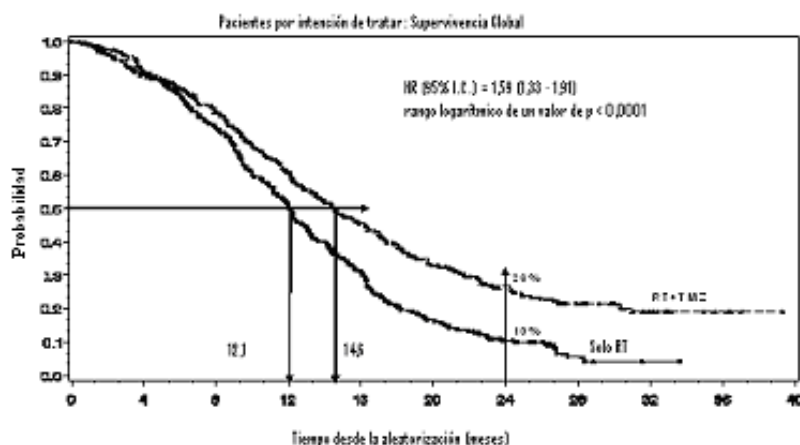


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)

Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS =2, n=70), en el que la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos brazos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de estado funcional de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progresivo o recurrente después de cirugía y RT, se basaron en dos ensayos clínicos con TMZ oral. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo aleatorizado con brazo control activo de TMZ frente a procarbazina sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por los escáneres de IRM o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19 %, la progresión de la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a las IRM fue del 8 %.

En el ensayo aleatorizado de brazo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TMZ que para la procarbazina (21 % frente al 8 %, respectivamente - prueba de chi-cuadrado $p=0,008$) con una mediana del PLE de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, $p=0,0063$). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TMZ y procarbazina, respectivamente (rango logarítmico de $p=0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el brazo de TMZ (60 %) en comparación con el brazo de procarbazina (44 %) (prueba de chi-cuadrado $p=0,019$). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80 .

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a TMZ sobre la procarbazina al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (decrece hasta KPS de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para TMZ que para la procarbazina (Test de rango logarítmico, $p < 0,01$ a $0,03$).

Astrocitoma anaplásico recurrente

En un ensayo de fase II, multicéntrico, y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la TMZ oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 46 %. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) $n=162$. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44 %, con una mediana de la supervivencia libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a TMZ es similar a la de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TMZ se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. *In vivo*, el t_{1/2} de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se adsorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de TMZ marcado con ¹⁴C, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TMZ demuestra baja unión a proteínas (10 % a 20 %), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación

La vida media en el plasma (t_{1/2}) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ¹⁴C es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos, no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1000 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Las dianas principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para del 60 % al 100 % de las ratas y perros tratados, se produjo la degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal, y no

se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ es más tóxica en la rata y el perro que en los seres humanos, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas parecen ser unos indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de TMZ, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de los test de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpos de la cápsula

Gelatina
Agua
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro ,amarillo (E172)

Tinta de impresión:

Shellac
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Frasco
No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad
Conservar el frasco bien cerrado.

Sachet

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco

Frascos de cristal de color ámbar de tipo III con cierres de polipropileno a prueba de niños y un desecante, que contienen 5 ó 20 cápsulas.

El estuche contiene un solo frasco.

Sachet

Sachet de poliéster/aluminio/polietileno (PET/alu/PE).

Cada sachet contiene 1 cápsula dura.

Tamaño del envase de 5 o 20 cápsulas duras cerradas herméticamente de manera individual en sachet.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si Temozolomida Accord entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse inmediata y concienzudamente con jabón y agua.

Se debe informar a los pacientes para que mantengan las cápsulas fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edificio Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

EU/1/10/615/027

EU/1/10/615/028

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 marzo 2010, 21 noviembre 2012, 4 de abril 2013

Fecha de la última renovación: 12 de enero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>..

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 100 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 100 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido: La cápsula dura contiene 73 mg de lactosa anhidra

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas duras son cápsulas de gelatina dura de color rosa/blanco, con la impresión 'TMZ' en la tapa y '100' en el cuerpo.

Cada cápsula tiene aproximadamente 15 mm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Temozolomida Accord está indicado en el tratamiento de:

- pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

4.2 Posología y forma de administración

Temozolomida Accord sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética (ver sección 4.4).

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temozolomida Accord se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TMZ) (fase de monoterapia).

Fase concomitante

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de

TMZ se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC) \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

<u>Tabla 1. Interrupción o suspensión de la administración de TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ</u>		
Toxicidad	Interrupción de TMZ ^a	Suspensión de TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Recuento de trombocitos	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según CTC \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m² una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m² si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m² al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las Tablas 2 y 3.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de TMZ). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Nivel de dosis	Dosis de TMZ (mg/m ² /día)	Observaciones
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis ^a	Suspender TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	< 50 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4 ^b según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.

b: Se suspende TMZ si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma maligno recurrente o progresivo:

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido de una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada (ver secciones 4.4 y 5.1). No se ha comprobado ni la seguridad ni la eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de la TMZ fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Temozolomida Accord debe administrarse en estado de ayuno.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse.

Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

Durante el tratamiento con TMZ, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV) (ver sección 4.8).

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1 .

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. En pacientes que toman temozolomida se han descrito casos de fallo respiratorio fatal, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

VHB

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con temozolomida (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar pruebas de función hepática base. En caso de resultados anómalos, el médico debe evaluar la relación beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolomida incluyendo el riesgo potencial de fallo hepático con resultado de muerte. En los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse a mitad de ciclo. En todos los pacientes, se deben realizar análisis de función hepática después de cada ciclo de tratamiento. En pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, el médico debe evaluar detenidamente la relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento. La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas, o incluso más tiempo, después del último tratamiento con temozolomida.

Meningoencefalitis herpética

En casos poscomercialización, se ha observado meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (ver sección 4.8).

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ, Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína, y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9/l$. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas fuera $< 50 \times 10^9/l$ durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección 4.2). Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2 .

Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver sección 4.2 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes varones

Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre criopreservación del espermatozoides antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En otro estudio en fase I, la administración de TMZ con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de TMZ con los alimentos resultó en una disminución del 33 % de la C_{max} y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, Temozolomida Accord no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de TMZ sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que TMZ no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección 5.2).

El empleo de TMZ en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de un método anticonceptivo efectivo para evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ.

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m² de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver sección 5.3).

Temozolomida Accord no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si TMZ se elimina en la leche humana; por tanto, se debe suspender el periodo de lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Fertilidad masculina

TMZ puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se advierte a los hombres que vayan a ser tratados con ella que eviten dejar embarazada a su pareja hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la última dosis y que busquen asesoramiento sobre criopreservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TMZ tiene una influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la fatiga y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Experiencia de ensayos clínicos

En pacientes tratados con TMZ en los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se notificaron frecuentemente; la frecuencia de los hallazgos de laboratorio de Grado 3-4 se presenta después de la Tabla 4.

Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas (43 %) y los vómitos (36 %) fueron generalmente de Grados 1 ó 2 (de 0 a 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitantes o fácilmente controlados con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos graves fue del 4 %.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis ^a , candidiasis oral
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por P carinii), sepsis [†] , meningoencefalitis herpética [†] , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B [†] , herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis ^b
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica [†] , pancitopenia, petequias
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide ^c
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiper glucemia
Poco frecuentes:	Hipocalcemia, fosfatasa alcalina elevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía ^d , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes:	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anormalidad de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión ^e , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera ^f , vértigo, acúfenos, dolor de oídos ^g
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes:	Palpitación
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio [†] , neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática [†] , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal
Frecuencia no conocida:	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico ⁱ
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas ^l , peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamyltransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Lesión por radiación ^k

a Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

b Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

c Incluye cushingoide, síndrome de Cushing

d Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica

e Incluye discapacidad visual, trastorno ocular

f Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral

g Incluye dolor de oído, molestias en el oído

h Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales

i Incluye edema periférico, hinchazón periférica

j Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

k Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación

† Incluye _n casos con resultados mortales

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TMZ. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y los eventos adversos se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo eventos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron TMZ.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 % respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con TMZ en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el valor más bajo de parámetros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Género

En un análisis de farmacocinética basada en la población sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir de los recuentos de neutrófilos para 101 mujeres y 169 hombres, y del nadir de plaquetas para 110 mujeres y 174 hombres. En el primer ciclo de terapia hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % frente al 3 %, en mujeres que en hombres. En una serie de datos de 400 pacientes con glioma recurrente, tras el primer ciclo de terapia, se produjo neutropenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 4 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 3 % de los hombres. En un ensayo con 288 pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de Grado 4 en el 3 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 1 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de eventos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema [nacional](#) de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m² (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y las reacciones adversas que se notificaron fueron pancitopenia, pirexia, fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis

recomendada durante más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas como supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos grave y prolongada, con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes, código ATC: L01A X03.

Mecanismo de acción

La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O⁶ de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N⁷. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se aleatorizaron un total de 573 pacientes para recibir o TMZ + RT (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del brazo de TMZ + RT recibieron TMZ concomitante (75 mg/m²) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (hasta un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido de TMZ en monoterapia (150 - 200 mg/m²) en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con TMZ.

En la fase de seguimiento se administró TMZ como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57 %) del brazo de RT sola, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) del brazo de TMZ + RT.

El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de $p < 0,0001$ a favor del brazo de TMZ. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26 % frente a 10 %) es mayor para el brazo de RT + TMZ. La adición de TMZ concomitante a la RT, seguida de TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (Figura 1).

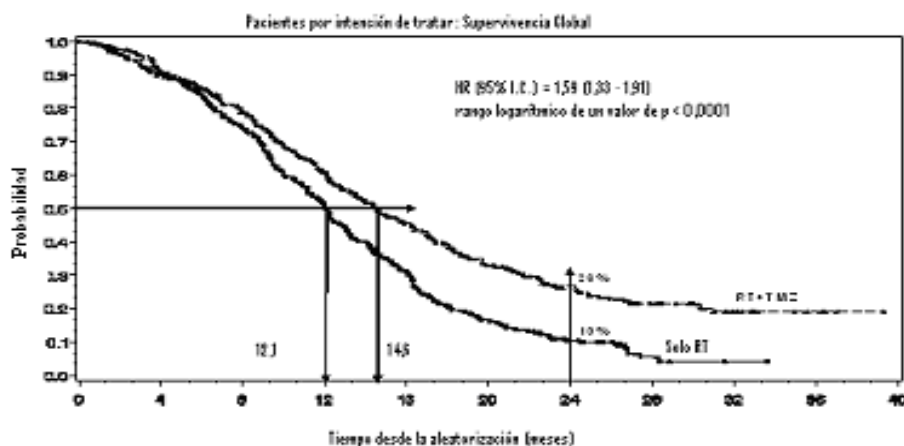


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)

Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS =2, n=70), en el que la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos brazos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de estado funcional de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progresivo o recurrente después de cirugía y RT, se basaron en dos ensayos clínicos con TMZ oral. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo aleatorizado con brazo control activo de TMZ frente a procarbazona sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por los escáneres de IRM o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19 %, la progresión de la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a las IRM fue del 8 %.

En el ensayo aleatorizado de brazo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TMZ que para la procarbazona (21 % frente al 8 %, respectivamente - prueba de chi-cuadrado $p=0,008$) con una mediana del PLE de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, $p=0,0063$). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TMZ y procarbazona, respectivamente (rango logarítmico de $p=0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el brazo de TMZ (60 %) en comparación con el brazo de procarbazona (44 %) (prueba de chi-cuadrado $p=0,019$). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80 .

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a TMZ sobre la procarbazona al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (decrece hasta KPS de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para TMZ que para la procarbazona (Test de rango logarítmico, $p < 0,01$ a $0,03$).

Astrocitoma anaplásico recurrente

En un ensayo de fase II, multicéntrico, y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la TMZ oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 46 %. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) $n=162$. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44 %, con una mediana de la supervivencia libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a TMZ es similar a la de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TMZ se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. *In vivo*, el t_{1/2} de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se adsorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de TMZ marcado con ¹⁴C, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TMZ demuestra baja unión a proteínas (10 % a 20 %), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación

La vida media en el plasma (t_{1/2}) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ¹⁴C es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos, no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1000 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Las dianas principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para del 60 % al 100 % de las ratas y perros tratados, se produjo la degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal, y no

se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ es más tóxica en la rata y el perro que en los seres humanos, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas parecen ser unos indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de TMZ, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de los test de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula

Gelatina
Agua
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro ,rojo (E172)

Tinta de impresión:

Shellac
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Frasco
No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.
Conservar el frasco bien cerrado.

Sachet

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco

Frascos de cristal de color ámbar de tipo III con cierres de polipropileno a prueba de niños y un desecante, que contienen 5 ó 20 cápsulas.

El estuche contiene un solo frasco.

Sachet

Sachet de poliéster/aluminio/polietileno (PET/alu/PE).

Cada sachet contiene 1 cápsula dura.

Tamaño del envase de 5 o 20 cápsulas duras cerradas herméticamente de manera individual en sachet.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si Temozolomida Accord entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse inmediata y concienzudamente con jabón y agua.

Se debe informar a los pacientes para que mantengan las cápsulas fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edificio Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/009

EU/1/10/615/010

EU/1/10/615/029

EU/1/10/615/030

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 marzo 2010, 21 noviembre 2012, 4 de abril 2013

Fecha de la última renovación: 12 de enero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>..

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 140 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 140 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido: La cápsula dura contiene 102,2 mg de lactosa anhidra

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas duras son cápsulas de gelatina dura de color azul transparente/blanco, con la impresión 'TMZ' en la tapa y '140' en el cuerpo.

Cada cápsula tiene aproximadamente 19 mm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Temozolomida Accord está indicado en el tratamiento de:

- pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

4.2 Posología y forma de administración

Temozolomida Accord sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética (ver sección 4.4).

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temozolomidase administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TMZ) (fase de monoterapia).

Fase concomitante

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de

TMZ se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC) \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

<u>Tabla 1. Interrupción o suspensión de la administración de TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ</u>		
Toxicidad	Interrupción de TMZ ^a	Suspensión de TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Recuento de trombocitos	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según CTC \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m² una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m² si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m² al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las Tablas 2 y 3.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de TMZ). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.

Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Nivel de dosis	Dosis de TMZ (mg/m ² /día)	Observaciones
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis ^a	Suspender TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	< 50 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4 ^b según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.

b: Se suspende TMZ si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma maligno recurrente o progresivo:

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido de una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada (ver secciones 4.4 y 5.1). No se han determinado ni la seguridad ni la eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de la TMZ fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Temozolomida Accord debe administrarse en estado de ayuno.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse.

Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

Durante el tratamiento con TMZ, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV) (ver sección 4.8).

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1 .

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. En pacientes que toman temozolomida se han descrito casos de fallo respiratorio fatal, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

VHB

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con temozolomida (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar pruebas de función hepática base. En caso de resultados anómalos, el médico debe evaluar la relación beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolomida incluyendo el riesgo potencial de fallo hepático con resultado de muerte. En los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse a mitad de ciclo. En todos los pacientes, se deben realizar análisis de función hepática después de cada ciclo de tratamiento. En pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, el médico debe evaluar detenidamente la relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento. La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas, o incluso más tiempo, después del último tratamiento con temozolomida.

Meningoencefalitis herpética

En casos poscomercialización, se ha observado meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (ver sección 4.8).

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ, Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína, y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9/l$. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas fuera $< 50 \times 10^9/l$ durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección 4.2). Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2 .

Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver sección 4.2 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes varones

Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre criopreservación del espermatozoides antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En otro estudio en fase I, la administración de TMZ con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de TMZ con los alimentos resultó en una disminución del 33 % de la C_{max} y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, Temozolomida Hopira no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de TMZ sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que TMZ no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección 5.2).

El empleo de TMZ en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de un método anticonceptivo efectivo para evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ.

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m^2 de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver sección 5.3).

Temozolomida Accord no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto. Se aconsejará a las mujeres en edad fértil de usar anticoncepción eficaz si se encuentran en tratamiento con

Lactancia

Se desconoce si TMZ se elimina en la leche humana; por tanto, se debe suspender el periodo de lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Fertilidad masculina

TMZ puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se advierte a los hombres que vayan a ser tratados con ella que eviten dejar embarazada a su pareja hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la última dosis y que busquen asesoramiento sobre criopreservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TMZ tiene una influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la fatiga y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Experiencia de ensayos clínicos

En pacientes tratados con TMZ en los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se notificaron frecuentemente; la frecuencia de los hallazgos de laboratorio de Grado 3-4 se presenta después de la Tabla 4.

Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas (43 %) y los vómitos (36 %) fueron generalmente de Grados 1 ó 2 (de 0 a 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitantes o fácilmente controlados con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos graves fue del 4 %.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis ^a , candidiasis oral
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por P carinii), sepsis [†] , meningoencefalitis herpética [†] , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B [†] , herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis ^b
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, limfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica [†] , pancitopenia, petequias
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide ^c

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiperglucemia
Poco frecuentes:	Hipocalcemia, fosfatasa alcalina elevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía ^d , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes:	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anormalidad de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión ^e , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera ^f , vértigo, acúfenos, dolor de oídos ^g
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Palpitación
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio [†] , neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática [†] , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal
Frecuencia no conocida:	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico ⁱ
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas ^j , peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamyltransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Lesión por radiación ^k

a Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

b Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

c Incluye cushingoide, síndrome de Cushing

d Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica

e Incluye discapacidad visual, trastorno ocular

f Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral

g Incluye dolor de oído, molestias en el oído

h Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales

i Incluye edema periférico, hinchazón periférica

j Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

k Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación

† Incluyen casos con resultados mortales

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TMZ. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y los eventos adversos se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo eventos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron TMZ.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 % respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con TMZ en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el valor más bajo de parámetros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Género

En un análisis de farmacocinética basada en la población sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir de los recuentos de neutrófilos para 101 mujeres y 169 hombres, y del nadir de plaquetas para 110 mujeres y 174 hombres. En el primer ciclo de terapia hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % frente al 3 %, en mujeres que en hombres. En una serie de datos de 400 pacientes con glioma recurrente, tras el primer ciclo de terapia, se produjo neutropenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 4 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 3 % de los hombres. En un ensayo con 288 pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de Grado 4 en el 3 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 1 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de eventos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m² (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis

total por ciclo de 5 días) y las reacciones adversas que se notificaron fueron pancitopenia, pirexia, fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas como supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos grave y prolongada, con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes, código ATC: L01A X03.

Mecanismo de acción

La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O⁶ de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N⁷. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se aleatorizaron un total de 573 pacientes para recibir o TMZ + RT (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del brazo de TMZ + RT recibieron TMZ concomitante (75 mg/m²) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (hasta un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido de TMZ en monoterapia (150 - 200 mg/m²) en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con TMZ.

En la fase de seguimiento se administró TMZ como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57 %) del brazo de RT sola, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) del brazo de TMZ + RT.

El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de $p < 0,0001$ a favor del brazo de TMZ. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26 % frente a 10 %) es mayor para el brazo de RT + TMZ. La adición de TMZ concomitante a la RT, seguida de TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (Figura 1).

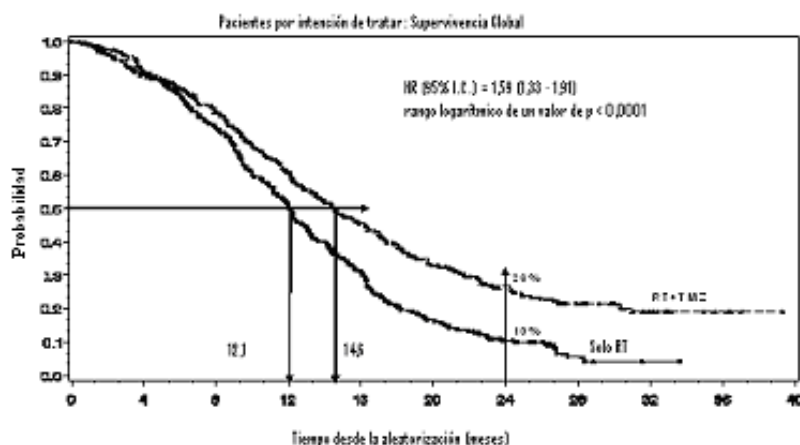


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)

Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS =2, n=70), en el que la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos brazos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de estado funcional de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progresivo o recurrente después de cirugía y RT, se basaron en dos ensayos clínicos con TMZ oral. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo aleatorizado con brazo control activo de TMZ frente a procarbazona sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por los escáneres de IRM o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19 %, la progresión de la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a las IRM fue del 8 %.

En el ensayo aleatorizado de brazo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TMZ que para la procarbazona (21 % frente al 8 %, respectivamente - prueba de chi-cuadrado $p=0,008$) con una mediana del PLE de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, $p=0,0063$). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TMZ y procarbazona, respectivamente (rango logarítmico de $p=0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el brazo de TMZ (60 %) en comparación con el brazo de procarbazona (44 %) (prueba de chi-cuadrado $p=0,019$). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80 .

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a TMZ sobre la procarbazona al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (decrece hasta KPS de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para TMZ que para la procarbazona (Test de rango logarítmico, $p < 0,01$ a $0,03$).

Astrocitoma anaplásico recurrente

En un ensayo de fase II, multicéntrico, y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la TMZ oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 46 %. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) $n=162$. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44 %, con una mediana de la supervivencia libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a TMZ es similar a la de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TMZ se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. *In vivo*, el t_{1/2} de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se adsorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de TMZ marcado con ¹⁴C, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TMZ demuestra baja unión a proteínas (10 % a 20 %), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación

La vida media en el plasma (t_{1/2}) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ¹⁴C es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos, no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1000 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Las dianas principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para del 60 % al 100 % de las ratas y perros tratados, se produjo la degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal, y no

se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ es más tóxica en la rata y el perro que en los seres humanos, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas parecen ser unos indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de TMZ, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de los test de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula

Gelatina
Agua
Dióxido de titanio (E171)
Índigo carmina (E132)

Tinta de impresión:

Shellac
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Frasco
No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.
Conservar el frasco bien cerrado.

Sachet

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco

Frascos de cristal de color ámbar de tipo III con cierres de polipropileno a prueba de niños y un desecante, que contienen 5 ó 20 cápsulas.

El estuche contiene un solo frasco.

Sachet

Sachet de poliéster/aluminio/polietileno (PET/alu/PE).

Cada sachet contiene 1 cápsula dura.

Tamaño del envase de 5 o 20 cápsulas duras cerradas herméticamente de manera individual en sachet.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si Temozolomida Accord entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse inmediata y concienzudamente con jabón y agua.

Se debe informar a los pacientes para que mantengan las cápsulas fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/013

EU/1/10/615/014

EU/1/10/615/031

EU/1/10/615/032

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 marzo 2010, 21 noviembre 2012, , 4 de abril 2013

Fecha de la última renovación: 12 de enero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. .

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 180 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 180 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido: La cápsula dura contiene 131,4 mg de lactosa anhidra

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas duras son cápsulas de gelatina dura de color granate/blanco, , con la impresión 'TMZ' en la tapa y '180' en el cuerpo.

Cada cápsula tiene aproximadamente 19 mm de longitud.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Temozolomida Accord está indicado en el tratamiento de:

- pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

4.2 Posología y forma de administración

Temozolomida Accord sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética (ver sección 4.4).

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temozolomida Accord se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TMZ) (fase de monoterapia).

Fase concomitante

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de

TMZ se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC) \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

<u>Tabla 1. Interrupción o suspensión de la administración de TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ</u>		
Toxicidad	Interrupción de TMZ ^a	Suspensión de TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Recuento de trombocitos	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según CTC \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m² una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m² si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m² al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las Tablas 2 y 3.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de TMZ). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3.
Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Nivel de dosis	Dosis de TMZ (mg/m ² /día)	Observaciones
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis ^a	Suspender TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	< 50 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4 ^b según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.

b: Se suspende TMZ si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma maligno recurrente o progresivo:

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido de una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada (ver secciones 4.4 y 5.1). No se han determinado ni la seguridad ni la eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de la TMZ fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Temozolomida Accord debe administrarse en estado de ayuno.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse.

Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

Durante el tratamiento con TMZ, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV) (ver sección 4.8).

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1 .

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. En pacientes que toman temozolomida se han descrito casos de fallo respiratorio fatal, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

VHB

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con temozolomida (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar pruebas de función hepática base. En caso de resultados anómalos, el médico debe evaluar la relación beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolomida incluyendo el riesgo potencial de fallo hepático con resultado de muerte. En los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse a mitad de ciclo. En todos los pacientes, se deben realizar análisis de función hepática después de cada ciclo de tratamiento. En pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, el médico debe evaluar detenidamente la relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento. La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas, o incluso más tiempo, después del último tratamiento con temozolomida.

Meningoencefalitis herpética

En casos poscomercialización, se ha observado meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (ver sección 4.8).

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ, Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína, y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9/l$. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas fuera $< 50 \times 10^9/l$ durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección 4.2). Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2 .

Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver sección 4.2 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes varones

Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre criopreservación del espermatozoides antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En otro estudio en fase I, la administración de TMZ con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de TMZ con los alimentos resultó en una disminución del 33 % de la C_{max} y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, Temozolomida Accord no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de TMZ sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que TMZ no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección 5.2).

El empleo de TMZ en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de un método anticonceptivo efectivo para evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ.

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m² de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver sección 5.3).

Temozolomida Accord no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si TMZ se elimina en la leche humana; por tanto, se debe suspender el periodo de lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de un método anticonceptivo efectivo para evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ.

Fertilidad masculina

TMZ puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se advierte a los hombres que vayan a ser tratados con ella que eviten dejar embarazada a su pareja hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TMZ tiene una influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la fatiga y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Experiencia de ensayos clínicos

En pacientes tratados con TMZ en los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se notificaron frecuentemente; la frecuencia de los hallazgos de laboratorio de Grado 3-4 se presenta después de la Tabla 4.

Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas (43 %) y los vómitos (36 %) fueron generalmente de Grados 1 ó 2 (de 0 a 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitantes o fácilmente controlados con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos graves fue del 4 %.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis ^a , candidiasis oral
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por <i>P. carinii</i>), sepsis [†] , meningoencefalitis herpética [†] , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B [†] , herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis ^b
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica [†] , pancitopenia, petequias

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide ^c
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiper glucemia
Poco frecuentes:	Hipocalcemia, fosfatasa alcalina elevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía ^d , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes:	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anomalía de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión ^e , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera ^f , vértigo, acúfenos, dolor de oídos ^g
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Palpitación
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio ^h , neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)

Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca
Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática [†] , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal
Frecuencia no conocida:	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico ⁱ
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas ^l , peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamyltransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Lesión por radiación ^k

a Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

b Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

c Incluye cushingoide, síndrome de Cushing

d Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica

e Incluye discapacidad visual, trastorno ocular

f Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral

g Incluye dolor de oído, molestias en el oído

h Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales

i Incluye edema periférico, hinchazón periférica

j Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

k Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación

† Incluye _n casos con resultados mortales

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TMZ. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y los eventos adversos se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo eventos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron TMZ.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 % respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con TMZ en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el valor más bajo de parámetros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Género

En un análisis de farmacocinética basada en la población sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir de los recuentos de neutrófilos para 101 mujeres y 169 hombres, y del nadir de plaquetas para 110 mujeres y 174 hombres. En el primer ciclo de terapia hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % frente al 3 %, en mujeres que en hombres. En una serie de datos de 400 pacientes con glioma recurrente, tras el primer ciclo de terapia, se produjo neutropenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 4 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 3 % de los hombres. En un ensayo con 288 pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de Grado 4 en el 3 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 1 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de eventos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m² (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y las reacciones adversas que se notificaron fueron pancitopenia, pirexia, fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas como supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos grave y prolongada, con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes, código ATC: L01A X03.

Mecanismo de acción

La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O⁶ de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N⁷. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se aleatorizaron un total de 573 pacientes para recibir o TMZ + RT (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del brazo de TMZ + RT recibieron TMZ concomitante (75 mg/m²) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (hasta un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido de TMZ en monoterapia (150 - 200 mg/m²) en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con TMZ.

En la fase de seguimiento se administró TMZ como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57 %) del brazo de RT sola, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) del brazo de TMZ + RT.

El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de $p < 0,0001$ a favor del brazo de TMZ. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26 % frente a 10 %) es mayor para el brazo de RT + TMZ. La adición de TMZ concomitante a la RT, seguida de TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (Figura 1).

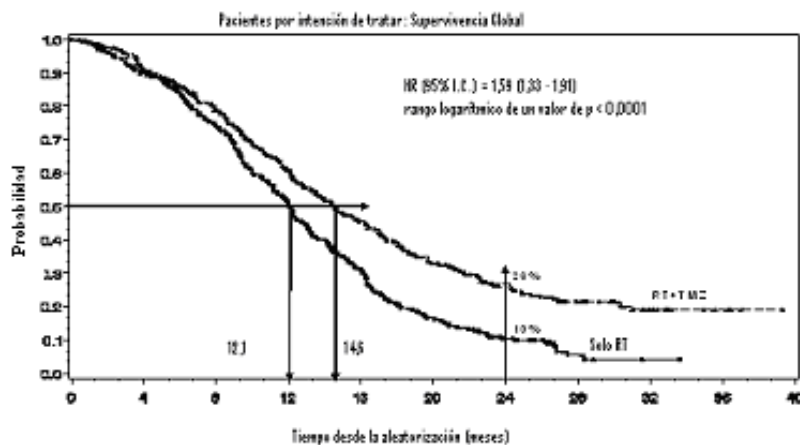


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)

Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS =2, n=70), en el que la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos brazos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de estado funcional de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progresivo o recurrente después de cirugía y RT, se basaron en dos ensayos clínicos con TMZ oral. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo aleatorizado con brazo control activo de TMZ frente a procarbazona sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por los escáneres de IRM o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19 %, la progresión de la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a las IRM fue del 8 %.

En el ensayo aleatorizado de brazo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TMZ que para la procarbazona (21 % frente al 8 %, respectivamente - prueba de chi-cuadrado $p = 0,008$) con una mediana del PLE de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, $p = 0,0063$). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TMZ y procarbazona, respectivamente (rango logarítmico de $p = 0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el brazo de TMZ (60 %) en comparación con el brazo de procarbazona (44 %) (prueba de chi-cuadrado $p = 0,019$). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80 .

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a TMZ sobre la procarbazona al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (decrece hasta KPS de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para TMZ que para la procarbazona (Test de rango logarítmico, $p = < 0,01$ a $0,03$).

Astrocitoma anaplásico recurrente

En un ensayo de fase II, multicéntrico, y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la TMZ oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la

supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 46 %. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) n=162. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44 %, con una mediana de la supervivencia libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a TMZ es similar a la de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TMZ se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. *In vivo*, el t_{1/2} de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h..

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se adsorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de TMZ marcado con ¹⁴C, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TMZ demuestra baja unión a proteínas (10 % a 20 %), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación

La vida media en el plasma (t_{1/2}) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ¹⁴C es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos, no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1000 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Las dianas principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para del 60 % al 100 % de las ratas y perros tratados, se produjo la degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal, y no se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ es más tóxica en la rata y el perro que en los seres humanos, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas parecen ser unos indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de TMZ, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de los test de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula

Gelatina

Agua

Dióxido de titanio (E171)

Óxido de hierro amarillo (E172)

Óxido de hierro rojo (E172)

Tinta de impresión:

Shellac
Propilenglicol
Oxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Frasco
No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.
Conservar el frasco bien cerrado.

Sachet
No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco
Frascos de cristal de color ámbar de tipo III con cierres de polipropileno a prueba de niños y un desecante, que contienen 5 ó 20 cápsulas. El estuche contiene un solo frasco.

Sachet
Sachet de poliéster/aluminio/polietileno (PET/alu/PE)
Cada sachet contiene 1 cápsula dura.
Tamaño del envase de 5 o 20 cápsulas duras cerradas herméticamente de manera individual en sachet.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si Temozolomida Accord entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse inmediata y concienzudamente con jabón y agua.

Se debe informar a los pacientes para que mantengan las cápsulas fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edificio Est 6ª planta,

08039 Barcelona,
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/017
EU/1/10/615/018
EU/1/10/615/033
EU/1/10/615/034

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 marzo 2010, 21 noviembre 2012, 4 de abril 2013
Fecha de la última renovación: 12 de enero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>..

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 250 mg cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula dura contiene 250 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido: La cápsula dura contiene 182,5 mg de lactosa anhidra

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas duras son cápsulas de gelatina dura de color blanco/blanco, con la impresión 'TMZ' en la tapa y '250' en el cuerpo.

Cada cápsula tiene aproximadamente 21 mm de longitud

4.- DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Temozolomida Accord está indicado en el tratamiento de:

- pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico concomitante con radioterapia (RT) y posteriormente como tratamiento en monoterapia.
- niños a partir de tres años de edad, adolescentes y pacientes adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico, que presentan recurrencia o progresión después de terapia estándar.

4.2 Posología y forma de administración

Temozolomida Accord sólo debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento oncológico de tumores cerebrales.

Puede administrarse terapia antiemética (ver sección 4.4).

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Temozolomida Accord se administra en combinación con radioterapia focal (fase concomitante) seguido de hasta 6 ciclos de monoterapia con temozolomida (TMZ) (fase de monoterapia).

Fase concomitante

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento concomitante a la radioterapia focal (60 Gy administrados en 30 fracciones). No se recomiendan reducciones de dosis, pero se decidirá semanalmente el retraso o la suspensión de la administración de TMZ de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica. La administración de TMZ se puede continuar durante todo el periodo concomitante de 42 días (hasta 49 días) si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

- recuento absoluto de neutrófilos (RAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicidad no hematológica según los criterios de toxicidad común (CTC) \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Durante el tratamiento se deberá realizar semanalmente un hemograma completo. La administración de TMZ se deberá interrumpir o suspender permanentemente durante la fase concomitante de acuerdo a los criterios de toxicidad hematológica y no hematológica según la Tabla 1.

<u>Tabla 1. Interrupción o suspensión de la administración de TMZ durante el tratamiento concomitante de radioterapia y TMZ</u>		
Toxicidad	Interrupción de TMZ ^a	Suspensión de TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	$\geq 0,5$ y $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Recuento de trombocitos	≥ 10 y $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 2 según CTC	Grado 3 ó 4 según CTC

a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones: recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1,5 \times 10^9/l$, recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$, toxicidad no hematológica según CTC \leq Grado 1 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos).

Fase de monoterapia

Cuatro semanas después de completar la fase concomitante de TMZ + RT, se administran hasta 6 ciclos de TMZ en monoterapia. La dosis en el Ciclo 1 (monoterapia) es de 150 mg/m² una vez al día, durante 5 días, seguido de 23 días sin tratamiento. Al principio del Ciclo 2, la dosis se aumenta a 200 mg/m² si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado ≤ 2 (excepto para alopecia, náuseas y vómitos), el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de trombocitos $\geq 100 \times 10^9/l$. Si la dosis no se aumentó en el Ciclo 2, no se deberá aumentar la dosis en los ciclos posteriores. Si se aumentó la dosis, se mantiene a 200 mg/m² al día durante los primeros 5 días de cada ciclo posterior, excepto si se produce toxicidad. Las reducciones y suspensiones de dosis durante la fase de monoterapia se deberán realizar de acuerdo a las Tablas 2 y 3.

Durante el tratamiento se deberá realizar un hemograma completo en el Día 22 (21 días después de la primera dosis de TMZ). La dosis se reducirá o se suspenderá la administración de acuerdo a la Tabla 3. Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Nivel de dosis	Dosis de TMZ (mg/m ² /día)	Observaciones
-1	100	Reducción por toxicidad previa
0	150	Dosis durante el Ciclo 1
1	200	Dosis durante los Ciclos 2-6 en ausencia de toxicidad

Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia

Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis ^a	Suspender TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	< 50 x 10 ⁹ /l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4 ^b según CTC

a: Los niveles de dosis de TMZ aparecen en la Tabla 2.

b: Se suspende TMZ si:

- El nivel de dosis -1 (100 mg/m²) todavía provoca toxicidad inaceptable
- La misma toxicidad no hematológica de Grado 3 (excepto para alopecia, náuseas, vómitos) vuelve a aparecer tras la reducción de dosis.

Pacientes adultos y pediátricos de 3 años de edad o mayores con glioma maligno recurrente o progresivo:

Un ciclo de tratamiento es de 28 días. En pacientes no tratados previamente con quimioterapia, TMZ se administra por vía oral a la dosis de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días seguido de una interrupción del tratamiento de 23 días (un total de 28 días). En los pacientes tratados previamente con quimioterapia, la dosis inicial es de 150 mg/m² una vez al día, a incrementar en el segundo ciclo a 200 mg/m² una vez al día, durante 5 días si no apareciera toxicidad hematológica (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

En pacientes de edad igual o superior a 3 años, sólo debe usarse TMZ en glioma maligno recurrente o progresivo. La experiencia en estos niños es muy limitada (ver secciones 4.4 y 5.1). No se han determinado ni la seguridad ni la eficacia de TMZ en niños menores de 3 años. No se dispone de datos.

Pacientes con disfunción hepática o renal

La farmacocinética de la TMZ fue comparable en pacientes con función hepática normal y en aquellos con disfunción hepática leve o moderada. No hay datos disponibles sobre la administración de TMZ a pacientes con disfunción hepática grave (Clase C de Child) o con disfunción renal. En base a las propiedades farmacocinéticas de la TMZ, es improbable que se requieran reducciones de dosis en pacientes con disfunción hepática o cualquier grado de disfunción renal. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar TMZ a estos pacientes.

Pacientes de edad avanzada

En base al análisis farmacocinético en pacientes de 19-78 años de edad, el aclaramiento de TMZ no se ve afectado por la edad. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad) parecen tener un aumento en el riesgo de neutropenia y trombocitopenia (ver sección 4.4).

Forma de administración

Temozolomida Accord debe administrarse en estado de ayuno.

Las cápsulas deben tragarse enteras con un vaso de agua y no deben abrirse o masticarse.

Si después de la administración de la dosis se produce vómito, no debe administrarse una segunda dosis ese día.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a algunos de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión severa (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

Durante el tratamiento con TMZ, se han observado infecciones oportunistas (como neumonía por *Pneumocystis jirovecii*) y reactivación de infecciones (como VHB, CMV) (ver sección 4.8).

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

Los pacientes que recibieron concomitantemente TMZ y RT en un ensayo piloto durante el régimen prolongado de 42 días presentaron un especial riesgo a desarrollar neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Por lo tanto, se requiere profilaxis frente a PCP en todos los pacientes que reciban concomitantemente TMZ y RT durante el régimen de 42 días (hasta un máximo de 49 días) con independencia del recuento de linfocitos. Si se produce linfopenia, deben continuar con la profilaxis hasta que la recuperación de la linfopenia sea de un grado ≤ 1 .

Puede haber una mayor incidencia de PCP cuando se administra TMZ durante un régimen de dosificación más largo. No obstante, todos los pacientes que reciban TMZ, en especial los pacientes que reciban esteroides, deberán ser vigilados estrechamente en cuanto al desarrollo de PCP con independencia del régimen. En pacientes que toman temozolomida se han descrito casos de fallo respiratorio fatal, en particular en combinación con dexametasona u otros esteroides.

VHB

Se ha notificado hepatitis debida a una reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), resultando en algunos casos mortal. Se debe consultar a los expertos en enfermedades hepáticas antes de iniciar el tratamiento en pacientes con serología para la hepatitis B positiva (incluyendo aquellos pacientes con la enfermedad activa). Durante el tratamiento, los pacientes deben ser controlados y tratados como corresponda.

Hepatotoxicidad

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con temozolomida (ver sección 4.8). Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar pruebas de función hepática base. En caso de resultados anómalos, el médico debe evaluar la relación beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolomida incluyendo el riesgo potencial de fallo hepático con resultado de muerte. En los pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas de función hepática deben repetirse a mitad de ciclo. En todos los pacientes, se deben realizar análisis de función hepática después de cada ciclo de tratamiento. En pacientes con alteraciones significativas de la función hepática, el médico debe evaluar detenidamente la relación beneficio/riesgo de continuar el tratamiento. La toxicidad hepática puede ocurrir varias semanas, o incluso más tiempo, después del último tratamiento con temozolomida.

Meningoencefalitis herpética

En casos poscomercialización, se ha observado meningoencefalitis herpética (incluidos casos mortales) en pacientes que recibieron temozolomida en combinación con radioterapia, incluidos casos de administración concomitante de esteroides.

Neoplasias malignas

También se han observado casos muy raros de síndrome mielodisplásico y neoplasias secundarias, incluyendo leucemia mieloide (ver sección 4.8).

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ. Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se recomienda profilaxis antiemética antes de la dosis inicial de la fase concomitante, y se recomienda encarecidamente durante la fase de monoterapia.

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

Los pacientes que hayan experimentado fuertes vómitos (Grado 3 ó 4) en ciclos de tratamiento previos pueden precisar tratamiento antiemético.

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína, y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9/l$. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas fuera $< 50 \times 10^9/l$ durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección 4.2). Los niveles de dosis son de 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 y 200 mg/m^2 . La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m^2 .

Población pediátrica

No hay experiencia clínica sobre el empleo de TMZ en niños menores de 3 años de edad. La experiencia en niños mayores y adolescentes es muy limitada (ver sección 4.2 y 5.1).

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada parecen presentar un mayor riesgo de neutropenia y trombocitopenia que los pacientes más jóvenes. Por lo tanto, se debe tener precaución especial cuando se administre TMZ a pacientes de edad avanzada.

Pacientes varones

Debe advertirse a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante los 6 meses posteriores al tratamiento y que busquen asesoramiento sobre criopreservación del espermatozoides antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En otro estudio en fase I, la administración de TMZ con ranitidina no provocó modificaciones del grado de absorción de la temozolomida o de la exposición a su metabolito activo monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

La administración de TMZ con los alimentos resultó en una disminución del 33 % de la C_{max} y en una disminución del 9 % del área bajo la curva (AUC).

Como no se puede excluir que el cambio en la C_{max} sea clínicamente importante, Temozolomida Accord no debe administrarse junto a alimentos.

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H_2 o fenobarbital no modificó la eliminación de la TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

No se han llevado a cabo estudios para determinar el efecto de TMZ sobre el metabolismo o eliminación de otros fármacos. No obstante, dado que TMZ no experimenta metabolismo hepático y muestra una baja unión a proteínas, es improbable que afecte la farmacocinética de otros medicamentos (ver sección 5.2).

El empleo de TMZ en combinación con otros agentes mielosupresores puede aumentar la probabilidad de mielosupresión.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil el uso de un método anticonceptivo efectivo para evitar el embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ.

Embarazo

No existen estudios en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m² de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver sección 5.3).

Temozolomida Accord no debe administrarse a mujeres embarazadas. Si se debe considerar su uso durante el embarazo, la paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si TMZ se elimina en la leche humana; por tanto, se debe suspender el periodo de lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Fertilidad masculina

TMZ puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, se advierte a los hombres que vayan a ser tratados con ella que eviten dejar embarazada a su pareja hasta que hayan transcurrido 6 meses desde la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TMZ tiene una influencia baja sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a la fatiga y somnolencia (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Experiencia de ensayos clínicos

En pacientes tratados con TMZ en los ensayos clínicos, las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas, vómitos, estreñimiento, anorexia, cefalea, fatiga, convulsiones y erupción. La mayoría de las reacciones adversas hematológicas se notificaron frecuentemente; la frecuencia de los hallazgos de laboratorio de Grado 3-4 se presenta después de la Tabla 4.

Para los pacientes con glioma recurrente o progresivo, las náuseas (43 %) y los vómitos (36 %) fueron generalmente de Grados 1 ó 2 (de 0 a 5 episodios de vómitos en 24 horas) y fueron autolimitantes o fácilmente controlados con el tratamiento antiemético estándar. La incidencia de náuseas y vómitos graves fue del 4 %.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y notificadas con el uso de TMZ poscomercialización se enumeran en la Tabla 4. Estas reacciones se clasifican según la clasificación por órganos y sistemas y la frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen según la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raros ($< 1/10.000$); Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis ^a , candidiasis oral
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por P carinii), sepsis [†] , meningoencefalitis herpética [†] , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B [†] , herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis ^b
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas	
Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica [†] , pancitopenia, petequias
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide ^c
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiper glucemia
Poco frecuentes:	Hipocalcemia, fosfatasa alcalina elevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía ^d , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes:	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anormalidad de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión ^e , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera ^f , vértigo, acúfenos, dolor de oídos ^g
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardiacos	
Poco frecuentes:	Palpitación
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio [†] , neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal ^h , dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Trastornos hepato biliares	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática [†] , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrosis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritroderma, exfoliación de la piel, reacción de fotosensibilidad, urticaria, exantema, dermatitis, sudoración aumentada, pigmentación anormal
Frecuencia no conocida:	Reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Frecuentes:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
Trastornos renales y urinarios	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico ⁱ
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
Exploraciones complementarias	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas ^l , peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamyltransferasa elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	
Frecuentes:	Lesión por radiación ^k

a Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

b Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

c Incluye cushingoide, síndrome de Cushing

d Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica

e Incluye discapacidad visual, trastorno ocular

f Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral

g Incluye dolor de oído, molestias en el oído

h Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales

i Incluye edema periférico, hinchazón periférica

j Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

k Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación

† Incluye _n casos con resultados mortales

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Resultados de laboratorio

Se observó mielosupresión (neutropenia y trombocitopenia), que es toxicidad limitante de dosis conocida para la mayoría de los agentes citotóxicos, incluido TMZ. Cuando las alteraciones en las pruebas de laboratorio y los eventos adversos se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo eventos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo eventos trombocitopénicos en el 14 % de los pacientes que recibieron TMZ.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Resultados de laboratorio

Se produjeron trombocitopenia y neutropenia de Grados 3 ó 4 en el 19 % y 17 % respectivamente, de los pacientes tratados por glioma maligno. Esto provocó la hospitalización y/o interrupción del tratamiento con TMZ en el 8 % y 4 %, respectivamente. La mielosupresión fue previsible (normalmente dentro de los primeros ciclos, con el valor más bajo de parámetros hematológicos (nadir) entre el Día 21 y el Día 28), y la recuperación fue rápida, generalmente en 1-2 semanas. No se observó evidencia de una mielosupresión de tipo acumulativo. La presencia de trombocitopenia puede incrementar el riesgo de hemorragia, y la presencia de neutropenia o leucopenia puede incrementar el riesgo de infección.

Género

En un análisis de farmacocinética basada en la población sobre la experiencia en ensayos clínicos se disponía de los datos del nadir de los recuentos de neutrófilos para 101 mujeres y 169 hombres, y del nadir de plaquetas para 110 mujeres y 174 hombres. En el primer ciclo de terapia hubo tasas más altas de neutropenia de Grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % frente al 5 %, y trombocitopenia ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % frente al 3 %, en mujeres que en hombres. En una serie de datos de 400 pacientes con glioma recurrente, tras el primer ciclo de terapia, se produjo neutropenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 4 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 8 % de las mujeres frente al 3 % de los hombres. En un ensayo con 288 pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico, se produjo, en el primer ciclo de terapia, neutropenia de Grado 4 en el 3 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres, y trombocitopenia de Grado 4 en el 1 % de las mujeres frente al 0 % de los hombres.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. Aunque los datos son limitados, cabe esperar que la tolerancia en niños sea similar a la de los adultos. No se ha determinado la seguridad de TMZ en niños menores de 3 años.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de eventos adversos al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han evaluado clínicamente en pacientes dosis de 500, 750, 1.000 y 1.250 mg/m² (dosis total por ciclo de 5 días). La toxicidad limitante de dosis fue hematológica y se notificó con todas las dosis, pero se espera que sea más grave a dosis más altas. Un paciente recibió una sobredosis de 10.000 mg (dosis total por ciclo de 5 días) y las reacciones adversas que se notificaron fueron pancitopenia, pirexia,

fracaso multiorgánico y muerte. Se han notificado casos de pacientes que han tomado la dosis recomendada durante más de 5 días de tratamiento (hasta 64 días) notificándose reacciones adversas como supresión de médula ósea, con o sin infección, en algunos casos grave y prolongada, con resultado de muerte. En caso de sobredosis, es necesaria una evaluación hematológica. Se deben tomar medidas generales de soporte si fuera necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos - Otros agentes alquilantes, código ATC: L01A X03.

Mecanismo de acción

La temozolomida es un triazeno, que a pH fisiológico sufre una rápida conversión química a la monometil tiazenoimidazol carboxamida activa (MTIC). Se considera que la citotoxicidad del MTIC es consecuencia, fundamentalmente, de una alquilación en la posición O⁶ de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N⁷. Se considera que las lesiones citotóxicas que se desarrollan posteriormente conllevan una reparación aberrante del metilo añadido.

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Se aleatorizaron un total de 573 pacientes para recibir o TMZ + RT (n=287) o RT sola (n=286). Los pacientes del brazo de TMZ + RT recibieron TMZ concomitante (75 mg/m²) una vez al día, empezando el primer día de RT hasta el último día de RT, durante 42 días (hasta un máximo de 49 días). Este tratamiento iba seguido de TMZ en monoterapia (150 - 200 mg/m²) en los Días 1 - 5 de cada ciclo de 28 días, hasta 6 ciclos, empezando 4 semanas después de la finalización de la RT. Los pacientes del brazo control sólo recibieron RT. Se necesitó profilaxis frente a neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP) durante la RT y la terapia combinada con TMZ.

En la fase de seguimiento se administró TMZ como terapia de rescate en 161 pacientes de los 282 (57 %) del brazo de RT sola, y en 62 pacientes de los 277 (22 %) del brazo de TMZ + RT.

El hazard ratio (HR) para la supervivencia global fue de 1,59 (95 % IC para HR=1,33 -1,91) con un rango logarítmico de $p < 0,0001$ a favor del brazo de TMZ. La probabilidad estimada de sobrevivir 2 o más años (26 % frente a 10 %) es mayor para el brazo de RT + TMZ. La adición de TMZ concomitante a la RT, seguida de TMZ en monoterapia en el tratamiento de pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico demostró una mejoría en la supervivencia global (SG) estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (Figura 1).

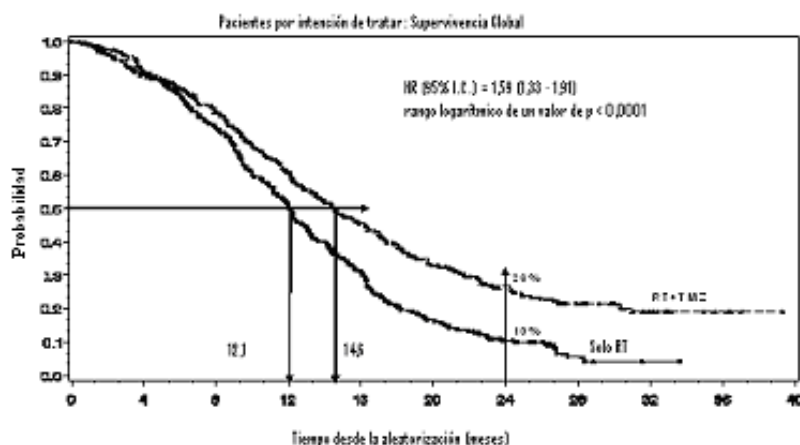


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)

Los resultados del ensayo no fueron coherentes en el subgrupo de pacientes con un estado funcional bajo (Performance Status OMS PS =2, n=70), en el que la supervivencia global y el tiempo hasta la progresión fueron similares en ambos brazos. No obstante, este grupo de pacientes no parece presentar riesgos inaceptables.

Glioma maligno recurrente o progresivo

Los datos sobre eficacia clínica en pacientes con glioblastoma multiforme (índice de estado funcional de Karnofsky [KPS] ≥ 70), progresivo o recurrente después de cirugía y RT, se basaron en dos ensayos clínicos con TMZ oral. Uno fue un ensayo no comparativo sobre 138 pacientes (el 29 % recibió quimioterapia previa), y el otro fue un ensayo aleatorizado con brazo control activo de TMZ frente a procarbazina sobre un total de 225 pacientes (el 67 % recibió tratamiento previo con quimioterapia basada en nitrosourea). En ambos ensayos, la variable principal de valoración fue la supervivencia libre de progresión (SLP) definida por los escáneres de IRM o empeoramiento neurológico. En el ensayo no comparativo, la SLP a los 6 meses fue del 19 %, la progresión de la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 2,1 meses, y la mediana de la supervivencia global de 5,4 meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) en base a las IRM fue del 8 %.

En el ensayo aleatorizado de brazo control activo, la SLP a los 6 meses fue significativamente mayor para TMZ que para la procarbazina (21 % frente al 8 %, respectivamente - prueba de chi-cuadrado $p=0,008$) con una mediana del PLE de 2,89 y 1,88 meses respectivamente (Test de rango logarítmico, $p=0,0063$). La mediana de la supervivencia fue de 7,34 y 5,66 meses para TMZ y procarbazina, respectivamente (rango logarítmico de $p=0,33$). A los 6 meses la fracción de pacientes que sobrevivieron fue significativamente superior en el brazo de TMZ (60 %) en comparación con el brazo de procarbazina (44 %) (prueba de chi-cuadrado $p=0,019$). En los pacientes que recibieron quimioterapia previa se observó un beneficio en aquellos con un KPS ≥ 80 .

Los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado neurológico favorecieron a TMZ sobre la procarbazina al igual que los datos sobre el tiempo hasta el empeoramiento del estado funcional (decrece hasta KPS de < 70 o decrece al menos 30 puntos). En estas variables de valoración la mediana del tiempo hasta progresión osciló entre los 0,7 y 2,1 meses más para TMZ que para la procarbazina (Test de rango logarítmico, $p < 0,01$ a $0,03$).

Astrocitoma anaplásico recurrente

En un ensayo de fase II, multicéntrico, y prospectivo, dirigido a evaluar la seguridad y la eficacia de la TMZ oral en el tratamiento de pacientes con un astrocitoma anaplásico en su primera recaída, la supervivencia libre de progresión a los 6 meses fue del 46 %. La mediana de la SLP fue de 5,4 meses. La mediana de la supervivencia global fue de 14,6 meses. La tasa de respuesta, basada en la evaluación practicada por un revisor central, fue del 35 % (13 RC y 43 RP) en la población analizada por intención de tratar (ITT) $n=162$. Se comunicó enfermedad estable en 43 pacientes. La supervivencia libre de episodios a los 6 meses en la población analizada por ITT fue del 44 %, con una mediana de la supervivencia libre de episodios de 4,6 meses, cifra que fue similar a la hallada en la supervivencia libre de progresión de la enfermedad. En la población elegible desde el punto de vista de la histología, los resultados de eficacia fueron similares. El alcance de una respuesta objetiva radiológica o el mantenimiento del estado libre de progresión de la enfermedad se asoció firmemente al mantenimiento o la mejoría de la calidad de vida.

Población pediátrica

Se ha estudiado TMZ por vía oral en pacientes pediátricos (edad 3-18 años) con glioma recurrente del tronco encefálico o astrocitoma de alto grado recurrente, en un régimen de administración diaria durante 5 días cada 28 días. La tolerancia a TMZ es similar a la de los adultos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

TMZ se hidroliza espontáneamente a pH fisiológico principalmente a los metabolitos activos, 3-metil(triazeno-1-il)imidazol-4-carboxamida (MTIC). MTIC se hidroliza espontáneamente a 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC), un conocido intermediario en la biosíntesis de purinas y ácidos nucleicos, y a metilhidrazina, que se cree que es el metabolito alquilante activo. Se cree que la citotoxicidad de MTIC se debe fundamentalmente a la alquilación del ADN principalmente en las posiciones O⁶ y N⁷ de la guanina. En relación al AUC de temozolomida, la exposición a MTIC y AIC es ~ 2,4 % y 23 %, respectivamente. *In vivo*, el t_{1/2} de MTIC fue similar a la de TMZ, 1,8 h.

Absorción

Tras la administración oral a pacientes adultos, TMZ se adsorbió rápidamente, con concentraciones máximas alcanzadas tan solo 20 minutos después de la administración (tiempo promedio entre 0,5 y 1,5 horas). Tras la administración oral de TMZ marcado con ¹⁴C, la excreción fecal promedio de ¹⁴C durante los siguientes 7 días después de la dosis fue de 0,8 % indicando la absorción completa.

Distribución

TMZ demuestra baja unión a proteínas (10 % a 20 %), y por lo tanto, no se espera que interactúe con sustancias de alta afinidad por proteínas.

Los estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) en seres humanos y los datos preclínicos sugieren que TMZ cruza la barrera hematoencefálica rápidamente y está presente en el LCR. La penetración del LCR se confirmó en un paciente, la exposición del LCR basada en el AUC de TMZ fue aproximadamente de un 30 % de éste en el plasma, lo que es coherente con los datos en animales.

Eliminación

La vida media en el plasma (t_{1/2}) es aproximadamente de 1,8 horas. La ruta principal de eliminación del ¹⁴C es la renal. Tras la administración oral, aproximadamente el 5 % al 10 % de la dosis se recupera sin cambios en la orina durante 24 horas, y el resto se excreta como temozolomida ácida, 5-aminoimidazol-4-carboxamida (AIC) o metabolitos polares sin identificar.

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

Poblaciones especiales

El análisis de la farmacocinética basada en la población de TMZ reveló que el aclaramiento de TMZ en el plasma fue independiente de la edad, función renal o consumo de tabaco. En un estudio farmacocinético diferente, los perfiles farmacocinéticos del plasma en pacientes con disfunción hepática leve a moderada fueron similares a los observados en pacientes con función hepática normal.

Los pacientes pediátricos presentaron un AUC mayor que los pacientes adultos, no obstante, la dosis máxima tolerada (DMT) fue de 1000 mg/m² por ciclo en niños y en adultos.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se llevaron a cabo estudios de toxicidad tras un solo ciclo (administración durante 5 días, 23 días sin tratamiento), 3 ciclos y 6 ciclos en ratas y perros. Las dianas principales de la toxicidad fueron la médula ósea, el sistema linforreticular, los testículos, el tracto gastrointestinal, y, a dosis superiores, que fueron letales para del 60 % al 100 % de las ratas y perros tratados, se produjo la degeneración de la retina. La mayoría de la toxicidad mostró evidencia de reversibilidad, excepto las reacciones adversas sobre el sistema reproductor masculino y la degeneración de la retina. No obstante, dado que las dosis implicadas en la degeneración de la retina se encontraban en el intervalo de dosis letal, y no

se ha observado un efecto comparable en los estudios clínicos, no se consideró que este resultado tuviera relevancia clínica.

TMZ es un agente alquilante embriotóxico, teratogénico y genotóxico. TMZ es más tóxica en la rata y el perro que en los seres humanos, y la dosis clínica se acerca a la dosis letal mínima en ratas y perros. Las reducciones, relacionadas con la dosis, en los leucocitos y las plaquetas parecen ser unos indicadores sensibles de toxicidad. En el estudio de administración a ratas durante 6 ciclos, se observaron varias neoplasias, incluyendo carcinoma de mama, queratoacantoma y adenoma de células basales mientras que en los estudios en perros no se observaron tumores o alteraciones preneoplásicas. La rata parece ser particularmente sensible a los efectos oncogénicos de TMZ, con la aparición de los primeros tumores dentro de los 3 meses del inicio del tratamiento. Este periodo de latencia es muy corto incluso para un agente alquilante.

Los resultados de los test de Ames/salmonella y de aberración cromosómica en Linfocitos de Sangre Periférica Humana (HPBL) mostraron una respuesta positiva de mutagenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra,
sílice anhidra coloidal,
glicolato sódico de almidón tipo A,
ácido tartárico,
ácido esteárico.

Cuerpo de la cápsula

Gelatina
Agua
Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión:

Shellac
Propilenglicol
Óxido de hierro negro (E172)
Hidróxido de potasio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Frasco
No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el frasco original para protegerlo de la humedad.
Conservar el frasco bien cerrado.

Sachet

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frasco

Frascos de cristal de color ámbar de tipo III con cierres de polipropileno a prueba de niños y un desecante, que contienen 5 ó 20 cápsulas.

El estuche contiene un solo frasco.

Sachet

Sachet de poliéster/aluminio/polietileno (PET/alu/PE).

Cada sachet contiene 1 cápsula dura.

Tamaño del envase de 5 o 20 cápsulas duras cerradas herméticamente de manera individual en sachet.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no se deben abrir. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar el contacto del contenido en polvo con la piel o membranas mucosas. Si Temozolomida Accord entra en contacto con la piel o mucosas, debe lavarse inmediata y concienzudamente con jabón y agua.

Se debe informar a los pacientes para que mantengan las cápsulas fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/021

EU/1/10/615/022

EU/1/10/615/035

EU/1/10/615/036

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15 marzo 2010, 21 noviembre 2012, 4 de abril 2013

Fecha de la última renovación: 12 de enero 2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Reino Unido

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Bajos

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (Ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará los informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.>

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 5 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 5 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No abrir, aplastar o masticar las cápsulas, deben tragarse enteras
. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el frasco original
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edificio Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/001
EU/1/10/615/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 20 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 20 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No abrir aplastar o morder las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el frasco original.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edificio Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/005
EU/1/10/615/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 100 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No abrir aplastar o morder las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el frasco original..

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edificio Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/009
EU/1/10/615/010

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 140 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 140 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No aplastar o morder las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el frasco original

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/013
EU/1/10/615/014

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida 140 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 180 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 180 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No abrir aplastar o morder las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el frasco original.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/017
EU/1/10/615/018

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 250 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 250 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal en niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No abrir aplastar o morder las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el frasco original

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edificio Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 5 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 20 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 100 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 140 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 180 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL FRASCO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 250 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE SACHET

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 5 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 5 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y COTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal.

7. OTRAS(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No abrir, aplastar o masticar las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/025
EU/1/10/615/026

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomide 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE SACHET****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Temozolomida Accord 20 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 20 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y COTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal.

7. OTRAS(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No abrir, aplastar o masticar las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/027
EU/1/10/615/028

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomide 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE SACHET****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Temozolomida Accord 100 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y COTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.
La ingestión accidental puede ser mortal.

7. OTRAS(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No abrir, aplastar o masticar las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/029
EU/1/10/615/030

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomide 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE SACHET

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 140 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 140 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y COTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.
La ingestión accidental puede ser mortal.

7. OTRAS(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No abrir, aplastar o masticar las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/031
EU/1/10/615/032

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomide 140 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTONAJE SACHET****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Temozolomida Accord 180 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 180 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y COTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave.
La ingestión accidental puede ser mortal.

7. OTRAS(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No abrir, aplastar o masticar las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/033
EU/1/10/615/034

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomide 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE SACHET

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida Accord 250 mg cápsulas duras
Temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 250 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y COTENIDO DEL ENVASE

5 cápsulas duras
20 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lea el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede ser mortal.

7. OTRAS(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

Citotóxico.
No abrir, aplastar o masticar las cápsulas, deben tragarse enteras. Si se rompiera una cápsula, evite el contacto con su piel, ojos o nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el envase original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

Todo medicamento sin usar o material residual debe eliminarse según la normativa local.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomide 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE SACHET

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 5 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula dura

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE SACHET

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 20 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula dura

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE SACHET

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 100 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula dura

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE SACHET

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 140 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula dura

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE SACHET

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 180 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula dura

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE SACHET

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Temozolomida Accord 250 mg cápsulas duras
Temozolomida
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 cápsula dura

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario
Temozolomida Accord 5 mg cápsulas duras
Temozolomida Accord 20 mg cápsulas duras
Temozolomida Accord 100 mg cápsulas duras
Temozolomida Accord 140 mg cápsulas duras
Temozolomida Accord 180 mg cápsulas duras
Temozolomida Accord 250 mg cápsulas duras

temozolomida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted..

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Temozolomida Accord y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Temozolomida Accord
3. Cómo tomar Temozolomida Accord
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Temozolomida Accord
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Temozolomida Accord y para qué se utiliza

La temozolomida es un medicamento contra el cáncer

Temozolomida Accord cápsulas se toman para el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales:

- Adultos con formas específicas de tumores cerebrales de nuevo diagnóstico (glioblastoma multiforme).
- Temozolomida se usa primero con radioterapia (fase concomitante del tratamiento) y después de esto, sola (fase de monoterapia del tratamiento)
- en niños de 3 años y mayores y adultos con formas específicas de tumores cerebrales (p. ej.: glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico) si reaparecen o se extienden después del tratamiento estándar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Temozolomida Accord

No tome Temozolomida Accord

- si es alérgico a temozolomida o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha tenido una reacción alérgica a otro medicamento para el cáncer llamado dacarbazina. Los signos de las reacciones alérgicas incluyen picores, falta de respiración o aliento, hinchazón en cara, labios, lengua y garganta
- si tiene un número reducido de células sanguíneas, tales como el recuento de células blancas o de plaquetas Estas células de la sangre son importantes para la lucha contra la infección y para

la coagulación adecuada. Su médico le realizará análisis de sangre para asegurarse de que tiene suficiente cantidad de estas células antes de comenzar el tratamiento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Temozolomida Accord

- su médico vigilará el posible desarrollo de una forma grave de infección en el pecho llamada neumonía por *Pneumocystis carinii jirovecii* (PCP). Si usted es un paciente de nuevo diagnóstico de glioblastoma multiforme es posible que se le administre temozolomida durante 42 días en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará un medicamento para ayudarle a prevenir este tipo de neumonía (PCP).
- si ha tenido alguna vez o puede que tenga ahora infección por hepatitis B, ya que temozolomida Accord podría activar otra vez la hepatitis B, que en algunos casos puede ser mortal. Antes de iniciar el tratamiento, el médico examinará minuciosamente a los pacientes en busca de signos de esta infección.
- si tiene anemia, recuentos sanguíneos bajos (p.ej. de glóbulos blancos o plaquetas), o problemas de coagulación de la sangre antes del tratamiento o los desarrolla durante el tratamiento. El médico puede necesitar reducirle la dosis del medicamento, interrumpir su tratamiento o puede ser que necesite otro tratamiento. El médico decidirá si es necesario realizar algún cambio en su tratamiento. En algunos casos, puede ser necesario dejar el tratamiento con temozolomida. Le harán análisis de sangre periódicamente para controlar su enfermedad. Si tiene fiebre o síntomas de infección, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- - Es posible que tenga un pequeño riesgo de otros cambios en las células sanguíneas, incluyendo leucemia.
- si tiene náuseas o vómitos, lo cual es una reacción adversa muy frecuente de temozolomida (ver sección 4). Si vomita frecuentemente antes o durante el tratamiento, pregunte a su médico sobre los medicamentos que ayudan a prevenir los vómitos o a controlar los vómitos y la mejor hora para tomar temozolomida hasta que controle los vómitos. Si vomita después de tomar la dosis, no tome una segunda dosis ese mismo día.
-
- - si presenta fiebre o síntomas de una infección, póngase en contacto con su médico inmediatamente..
- si tiene más de 70 años. Los pacientes de edad avanzada son más propensos a las infecciones, moratones y hemorragias.
- si tiene problemas de hígado o riñón, ya que podrá ser necesario ajustar la dosis.

Niños y adolescentes

No de este medicamento a niños menores de 3 años, ya que su efecto en esta edad no ha sido estudiado. Se dispone de información limitada en pacientes mayores de 3 años que han tomado Temozolomida.

Toma de Temozolomida Accord con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad.

Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento, ya que no debe ser tratada con Temozolomida Accord durante el embarazo a menos que sea claramente indicado por su médico.

Se recomiendan métodos anticonceptivos efectivos **tanto en los pacientes varones como en las mujeres** que se encuentren en tratamiento con Temozolomida Accord (ver también Fertilidad masculina" más abajo).

No debe dar el pecho mientras dure el tratamiento con Temozolomida Accord.

Fertilidad masculina

Temozolomida puede causar infertilidad permanente. Los pacientes varones deben usar un método anticonceptivos efectivos y no dejar embarazada a su pareja hasta 6 meses después de finalizar el tratamiento. Se recomienda consultar acerca de la conservación del esperma antes del tratamiento.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

Cuando tome temozolomida se puede sentir cansado o soñoliento. En este caso, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas, ni monte en bicicleta hasta ver cómo le afecta a usted este medicamento (ver sección 4).

Temozolomida Accord contiene lactosa

Las cápsulas contienen lactosa (un tipo de azúcar). , Si su médico le ha dicho que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Temozolomida Accord

Siga exactamente las instrucciones de administración de Temozolomida Accord indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Cómo abrir el sobre

Abra el sobre doblando y rasgándolo por la línea del pliegue con la muesca en la esquina del sobre.

Únicamente los especialistas con experiencia en tumores cerebrales deben prescribir temozolomida

Dosis y duración del tratamiento.

Su médico decidirá cuál es la dosis correcta de temozolomida en función de su complexión (altura y peso) y de si ha recibido previamente tratamiento con quimioterapia. Le podrá administrar otros medicamentos para tomar antes y/o después de la temozolomida para evitar o controlar los vómitos.

Tome la dosis prescrita de Temozolomida Accord una vez al día, con el estómago vacío; por ejemplo, al menos una hora antes del desayuno. Tome la(s) cápsula(s) entera(s) con un vaso de agua. No debe abrir, aplastar, ni masticar las cápsulas.

Si una cápsula está deteriorada, evite el contacto del polvo con la piel, ojos o nariz. Evite inhalar el polvo. Si accidentalmente penetra algo en sus ojos o nariz, lávese la zona con agua.

Si toma Temozolomida Accord en combinación con radioterapia (pacientes de nuevo diagnóstico):

Al mismo tiempo que recibe radioterapia, su médico comenzará el tratamiento con temozolomida a una dosis de 75 mg/m² y la dosis real que tome dependerá de su altura y peso. Tomará esta dosis cada día durante 42 días (hasta un máximo de 49 días) en combinación con radioterapia. En función de los recuentos sanguíneos y de cómo tolere la temozolomida, se podrá posponer o suspender la dosis.

Una vez acabada la radioterapia, interrumpirá el tratamiento durante 4 semanas para darle a su organismo la oportunidad de recuperarse.

Podrá haber hasta 6 ciclos de tratamiento y cada uno dura 28 días. Tomará su nueva dosis de las cápsulas de temozolomida en un principio a una dosis de 150 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo ("días de administración"), seguidos de 23 días sin temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Después del día 28, comenzará el siguiente ciclo, en el que volverá a tomar el medicamento una vez al día durante 5 días, seguidos de 23 días sin temozolomida. En función de los recuentos sanguíneos y de cómo tolere la temozolomida durante cada ciclo de tratamiento, se podrá ajustar, posponer o suspender la dosis.

Si toma Temozolomida Accord cápsulas sola (sin radioterapia):

Un ciclo de tratamiento con Temozolomida Accord comprende 28 días. Tomará las cápsulas una vez al día durante los primeros 5 días ("días de administración"), seguidos de 23 días sin temozolomida. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Después del día 28, comenzará el siguiente ciclo, en el que volverá a tomar el medicamento una vez al día durante 5 días, seguidos de 23 días sin temozolomida. Antes de cada ciclo de tratamiento nuevo, le realizarán un análisis de sangre para ver si es necesario ajustar la dosis de temozolomida.

Si no ha recibido previamente tratamiento con quimioterapia, su primera dosis de temozolomida será de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días ("días de administración"), seguidos de 23 días sin temozolomida. Si ha recibido previamente tratamiento con quimioterapia, su primera dosis de temozolomida será de 150 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días (días de administración), seguidos de 23 días sin temozolomida.

En función de los resultados de los análisis de sangre, su médico puede ajustarle la dosis para el siguiente ciclo.

Cada vez que comience un nuevo ciclo de tratamiento, asegúrese de que entiende exactamente cuántas cápsulas de cada concentración debe tomar cada día y cuántos días debe tomar esta dosis.

Todos los pacientes

La temozolomida se presenta en cápsulas de diferentes concentraciones (se muestra en la etiqueta de la caja en mg). Cada concentración tiene una tapa de diferente color. Dependiendo de la dosis de temozolomida que su médico le prescriba, puede que tenga que tomar varias cápsulas cada día de administración del ciclo de tratamiento.

- Asegúrese de que entiende exactamente cuántas cápsulas de cada concentración debe tomar. Pida a su médico o farmacéutico que le escriban el número de cápsulas de cada concentración (incluso el color) que tiene que tomar cada día de administración.
- Asegúrese de que sabe exactamente cuales son sus días de administración.
- Asegúrese de que repasa la dosis con su médico cada vez que comienza un nuevo ciclo. Algunas veces la dosis o la mezcla de cápsulas que necesita tomar puede ser diferente a la del ciclo anterior.
- Una vez que tenga el medicamento en casa, si tiene dudas o necesita aclarar algo sobre cómo tomar la dosis, llame para que le vuelvan a explicar antes de comenzar el ciclo de tratamiento. Los errores en la toma de este medicamento pueden tener consecuencias graves para su salud.

Si toma más Temozolomida Accord del que debe

Si toma accidentalmente más cápsulas de las indicadas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Si olvidó tomar Temozolomida Accord

Tome la dosis que ha olvidado lo antes posible durante el mismo día. Si ha transcurrido un día entero, consulte con su médico. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada, a menos que su médico le indique que lo haga.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los pacientes que toman temozolomida en combinación con radioterapia pueden presentar efectos adversos diferentes a las personas que toman temozolomida sola.

Póngase en contacto con su médico inmediatamente si presenta lo siguiente:

- una reacción alérgica grave (hipersensibilidad) (urticaria, respiración sibilante u otra dificultad respiratoria),
- hemorragia incontrolada,
- convulsiones,
- fiebre,
- escalofríos,
- dolor de cabeza intenso que no desaparece.

El tratamiento con temozolomida puede producir la reducción de ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede hacer que aumente la probabilidad de presentar moratones o hemorragia, anemia (falta de células rojas sanguíneas), fiebre y/o disminución de la resistencia a las infecciones. La disminución del recuento de células sanguíneas es generalmente pasajera, pero en algunos casos se puede prolongar y producir una forma muy grave de anemia (anemia aplásica). Su médico le realizará con frecuencia análisis de sangre para detectar cualquier cambio, y decidirá si necesita un tratamiento específico. En algunos casos, reducirá o suspenderá la dosis de temozolomida.

Otros efectos adversos que se han reportado son:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Pérdida de apetito, dificultad en el habla, dolor de cabeza
- Vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento
- Erupción, pérdida de cabello
- Cansancio

Efectos adversos frecuentes (puede afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infecciones, infecciones orales, infección de heridas
- Cantidad de células sanguíneas reducida (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia)
- Reacción alérgica
- Aumento de azúcar en sangre
- Alteraciones en la memoria, depresión, ansiedad, confusión, incapacidad para dormirse o permanecer dormido

- Alteración en el equilibrio y coordinación
- Dificultad para concentrarse, cambios en el estado mental o falta de alerta, olvidos
- Mareos, sensaciones alteradas, hormigueo, temblores, gusto anormal
- Pérdida parcial de visión, visión anormal, visión doble, sequedad o dolor en los ojos
- Sordera, ruidos en el oído, dolor de oído
- Coágulo en pulmón o piernas, presión arterial alta
- Pneumonía, dificultad respiratoria, bronquitis, tos, sinusitis
- Dolor de estómago o abdominal, ardor de estómago, dificultad para tragar
- Piel seca, picor
- Daño en los músculos, debilidad muscular, dolor muscular
- Dolor de articulaciones, dolor de espalda
- Ganas de orinar frecuentes, dificultad para controlar la orina
- Fiebre, síntomas tipo gripe, dolor, sentirse mal, un constipado o gripe
- Retención de líquidos, hinchazón de piernas
- Elevación de las enzimas hepáticas
- Pérdida de peso, aumento de peso

Lesión por radiación

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Infecciones en el cerebro (meningoencefalitis herpética) incluyendo casos fatales
- Infecciones por citomegalovirus nuevas o reactivadas
- Infecciones por el virus de la hepatitis B reactivadas
- Cánceres secundarios incluyendo leucemia
- Recuento de células sanguíneas reducido (pancitopenia, anemia, leucopenia)
- Puntos rojos bajo la piel
- Diabetes insípida (síntomas que incluyen aumento de las ganas de orinar y sentirse con sed), bajos niveles de potasio en sangre
- Cambios de humor, alucinaciones
- Parálisis parcial, cambios en su sentido del olfato
- Alteraciones en la audición, infección del oído medio
- Palpitaciones (cuando puedes sentir el latido de tu corazón), sofocos
- Hinchazón de estómago, dificultad en controlar tus movimientos intestinales, hemorroides, boca seca
- Hepatitis y daño en el hígado (incluyendo fallo del hígado fatal), colestasis, aumento de la bilirrubina
- Ampollas en el cuerpo y en la boca, descamación de la piel, erupción de la piel, enrojecimiento doloroso de la piel, erupción severa con hinchazón de la piel (incluyendo palmas y plantas)
- Aumento de la sensibilidad a la luz solar, urticaria, aumento de la sudoración, cambio en el color de su piel
- Dificultad para orinar
- Sangrado vaginal, irritación vaginal, periodos menstruales ausentes o fuertes, dolor en los pechos, impotencia sexual
- Escalofríos, hinchazón de la cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno dental

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Temozolomida Accord

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental de las cápsulas puede ser mortal en niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Frasco

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Conservar en el frasco original. Conservar el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad.

Sachet

No conservar a temperatura superior a 25°C

Conservar el envase original para protegerlo de la humedad.

Informe a su farmacéutico si observa algún cambio en el aspecto de las cápsulas.

No tire los medicamentos por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico donde tirar los medicamentos que ya no utiliza. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Temozolomida Accord

El principio activo es temozolomida.

Temozolomida Accord 5 mg cápsula duras: Cada cápsula contiene 5 mg de temozolomida.

Temozolomida Accord 20 mg cápsula duras: Cada cápsula contiene 20 mg de temozolomida.

Temozolomida Accord 100 mg cápsula duras: Cada cápsula contiene 100 mg de temozolomida.

Temozolomida Accord 140 mg cápsula duras: Cada cápsula contiene 140 mg de temozolomida.

Temozolomida Accord 180 mg cápsula duras: Cada cápsula contiene 180 mg de temozolomida.

Temozolomida Accord 250 mg cápsula duras: Cada cápsula contiene 250 mg de temozolomida.

-

- Los demás componentes son:

Contenido de la cápsula:

lactosa anhidra, sílice anhidra coloidal, glicolato sódico de almidón tipo A, ácido tartárico, ácido esteárico.

envoltura de la cápsula:

Temozolomida Accord 5 mg cápsula duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172), índigo carmín (E 132), agua.

Temozolomida Accord 20 mg cápsula duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro amarillo (E 172), agua.

Temozolomida Accord 100 mg cápsula duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171), y óxido de hierro rojo (E172), agua.

Temozolomida Accord 140 mg cápsula duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171), índigo carmín (E132), agua.

Temozolomida Accord 180 mg cápsula duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171) óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), agua.

Temozolomida Accord 250 mg cápsula duras: gelatina, dióxido de titanio (E 171), agua.

tinta de impresión:

goma laca, propilenglicol, óxido de hierro negro (E172) e hidróxido de potasio.

Aspecto del producto y contenido del envase

Temozolomida Accord 5 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco, una tapa verde y están impresas con tinta negra, TMZ en la tapa y "5" en el cuerpo de la cápsula.

Temozolomida Accord 20 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco, una tapa amarilla y están impresas con tinta negra, TMZ en la tapa y “20” en el cuerpo de la cápsula.

Temozolomida Accord 100 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco, una tapa rosa y están impresas con tinta negra, TMZ en la tapa y “100” en el cuerpo de la cápsula.

Temozolomida Accord 140 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco, una tapa azul y están impresas con tinta negra, TMZ en la tapa y “140” en el cuerpo de la cápsula.

Temozolomida Accord 180 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco, una tapa granate y están impresas con tinta negra, TMZ en la tapa y “180” en el cuerpo de la cápsula.

Temozolomida Accord 250 mg cápsulas duras tienen un cuerpo blanco, una tapa blanca y están impresas con tinta negra, TMZ en la tapa y “250” en el cuerpo de la cápsula.

Las cápsulas duras se presentan en frascos de cristal de color ámbar que contienen 5 ó 20 cápsulas. Cada estuche contiene un frasco.

Las cápsulas duras se dispensan en sachet que contiene 1 cápsula. Cada caja contiene 5 o 20 sachets.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:

Titular de la autorización de comercialización

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
España

Fabricante

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex,
HA1 4HF,
Reino Unido

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Países Bajos

La última revisión de este prospecto fue en XX/YYYY

Otras fuentes de información

La información detallada de este producto está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>