

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temomedac 5 mg cápsulas duras EFG

Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG

Temomedac 100 mg cápsulas duras EFG

Temomedac 140 mg cápsulas duras EFG

Temomedac 180 mg cápsulas duras EFG

Temomedac 250 mg cápsulas duras EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Temomedac 5 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 5 mg de temozolomida (temozolomide).

Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 20 mg de temozolomida (temozolomide).

Temomedac 100 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 100 mg de temozolomida (temozolomide).

Temomedac 140 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 140 mg de temozolomida (temozolomide).

Temomedac 180 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 180 mg de temozolomida (temozolomide).

Temomedac 250 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 250 mg de temozolomida (temozolomide).

*Excipiente con efecto conocido*

Temomedac 5 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 87 mg de lactosa anhidra.

Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 72 mg de lactosa anhidra y amarillo anaranjado FCF (E 110).

Temomedac 100 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 84 mg de lactosa anhidra.

Temomedac 140 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 117 mg de lactosa anhidra.

Temomedac 180 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 150 mg de lactosa anhidra.

Temomedac 250 mg cápsulas duras EFG

Cada cápsula dura contiene 209 mg de lactosa anhidra.

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

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura (cápsula).

#### Temomedac 5 mg hard capsules

Las cápsulas duras (Longitud aproximada 16 mm) tienen un cuerpo blanco opaco y tapa, con dos rayas impresas con tinta verde en la tapa y con “T 5 mg” impreso con tinta verde en el cuerpo.

#### Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG

Las cápsulas duras (Longitud aproximada 18 mm) tienen un cuerpo blanco opaco y tapa, con dos rayas impresas con tinta naranja en la tapa y con “T 20 mg” impreso con tinta naranja en el cuerpo.

#### Temomedac 100 mg cápsulas duras EFG

Las cápsulas duras (Longitud aproximada 20 mm) tienen un cuerpo blanco opaco y tapa, con dos rayas impresas con tinta rosa en la tapa y con “T 100 mg” impreso con tinta rosa en el cuerpo.

#### Temomedac 140 mg cápsulas duras EFG

Las cápsulas duras (Longitud aproximada 22 mm) tienen un cuerpo blanco opaco y tapa, con dos rayas impresas con tinta azul en la tapa y con “T 140 mg” impreso con tinta azul en el cuerpo.

#### Temomedac 180 mg cápsulas duras EFG

Las cápsulas duras (Longitud aproximada 22 mm) tienen un cuerpo blanco opaco y tapa, con dos rayas impresas con tinta roja en la tapa y con “T 180 mg” impreso con tinta roja en el cuerpo.

#### Temomedac 250 mg cápsulas duras EFG

Las cápsulas duras (Longitud aproximada 22 mm) tienen un cuerpo blanco opaco y tapa, con dos rayas impresas con tinta negra en la tapa y con “T 250 mg” impreso con tinta negra en el cuerpo.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Temomedac 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

Temomedac 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*

Temomedac 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/m<sup>2</sup> 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.

Toxicidad	Interrupción de TMZ <sup>a</sup>	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	$\geq 10$ 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<sup>2</sup> 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<sup>2</sup> si la toxicidad no hematológica según CTC en el Ciclo 1 es de Grado  $\leq 2$  (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<sup>2</sup> 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.

Nivel de dosis	Dosis de TMZ (mg/m <sup>2</sup> /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

<i>Tabla 2. Niveles de dosis de TMZ para el tratamiento en monoterapia</i>		
		toxicidad

<i>Tabla 3. Reducción o suspensión de la dosis de TMZ durante el tratamiento en monoterapia</i>		
Toxicidad	Reducir TMZ 1 nivel de dosis <sup>a</sup>	Suspender TMZ
Recuento absoluto de neutrófilos	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Ver nota b
Recuento de trombocitos	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Ver nota b
Toxicidad no hematológica según CTC (excepto para alopecia, náuseas y vómitos)	Grado 3 según CTC	Grado 4 <sup>b</sup> 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> una vez al día, que debe incrementarse en el segundo ciclo a 200 mg/m<sup>2</sup> 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 establecido la seguridad y 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 grave 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*

Temomedac cápsulas duras 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 de 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  $\leq 1$ .

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. Se han notificado casos de insuficiencia respiratoria fatal en pacientes en tratamiento con TMZ, 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.

#### 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.

#### Hepatotoxicidad

Se han notificado lesiones hepáticas incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con TMZ (ver sección 4.8). Se deben determinar los valores basales de la función hepática antes de iniciar el

tratamiento. Si fueran anómalos, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolamida, incluyendo el riesgo potencial de insuficiencia hepática mortal. En pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas se deben repetir en mitad del ciclo. En todos los pacientes, las pruebas de la función hepática se deben repetir después de cada ciclo de tratamiento. El médico debe evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento en pacientes con anomalías significativas de la función hepática. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

### 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  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  y  $200 \text{ mg/m}^2$ . La dosis más baja recomendada es de  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### 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 esperma antes del tratamiento (ver sección 4.6).

### Excipientes

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.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### *Información adicional sobre Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG*

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado FCF (E 110).

## **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, Temomedac debe administrarse sin 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 a 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**

### Embarazo

No hay datos en mujeres embarazadas. En los estudios preclínicos en ratas y conejos tratados con 150 mg/m<sup>2</sup> de TMZ se observó teratogenia y/o toxicidad fetal (ver sección 5.3). Temomedac 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 excreta en la leche materna; por tanto, debe interrumpirse la 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**

La influencia de TMZ sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña 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 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  $< 1/100$ ); Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); Muy raras ( $< 1/10.000$ ); 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>	
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Frecuentes:	Infección, herpes zóster, faringitis <sup>a</sup> , candidiasis oral

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Poco frecuentes:	Infección oportunista (incluyendo neumonía por P carinii), sepsis <sup>†</sup> , meningoencefalitis herpética <sup>†</sup> , infección por CMV, reactivación de la infección por CMV, virus de la hepatitis B <sup>†</sup> , herpes simple, reactivación de la infección, infección de la herida, gastroenteritis <sup>b</sup>
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas</b>	
Poco frecuentes:	Síndrome mielodisplásico, malignidad secundaria, que incluye leucemia mieloide
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, limfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica <sup>†</sup> , pancitopenia, petequias
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Frecuentes:	Cushingoide <sup>c</sup>
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiper glucemia
Poco frecuentes:	Hipocalemia, fosfatasa alcalina elevada
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
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 <sup>d</sup> , 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
<b>Trastornos oculares</b>	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión <sup>e</sup> , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Frecuentes:	Sordera <sup>f</sup> , vértigo, acúfenos, dolor de oídos <sup>g</sup>

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes:	Palpitación
<b>Trastornos vasculares</b>	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Frecuentes:	Neumonía, disnea, sinusitis, bronquitis, tos, infección respiratoria alta
Poco frecuentes:	Fallo respiratorio <sup>†</sup> , neumonitis intersticial/neumonitis, fibrosis pulmonar, congestión nasal
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estomatitis, dolor abdominal <sup>h</sup> , dispepsia, disfagia
Poco frecuentes:	Distensión abdominal, incontinencia fecal, trastorno gastrointestinal, hemorroides, boca seca
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática <sup>†</sup> , daño hepático, hepatitis, colestasis, hiperbilirrubinemia
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Erupción, alopecia
Frecuentes:	Eritema, piel seca, prurito
Poco frecuentes:	Necrolisis 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
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Frecuentes:	Miopatía, debilidad muscular, artralgia, dolor de espalda, dolor musculoesquelético, mialgia
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	
Frecuentes:	Frecuencia de la micción, incontinencia urinaria
Poco frecuentes:	Disuria
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	
Poco frecuentes:	Hemorragia vaginal, menorragia, amenorrea, vaginitis, dolor de mama, impotencia
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Fatiga
Frecuentes:	Fiebre, síntomas de tipo gripal, astenia, malestar general, dolor, edema, edema periférico <sup>i</sup>

<i>Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes tratados con temozolomida (temozolomide)</i>	
Poco frecuentes:	Empeoramiento de la enfermedad, rigores, edema de cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de diente
<b>Exploraciones complementarias</b>	
Frecuentes:	Enzimas hepáticas aumentadas <sup>j</sup> , peso disminuido, peso aumentado
Poco frecuentes:	Gamma-glutamyltransferasa elevada
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	
Frecuentes:	Lesión por radiación <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

<sup>b</sup> Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

<sup>c</sup> Incluye cushingoide, síndrome de Cushing

<sup>d</sup> Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica

<sup>e</sup> Incluye discapacidad visual, trastorno ocular

<sup>f</sup> Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral

<sup>g</sup> Incluye dolor de oído, molestias en el oído

<sup>h</sup> Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales

<sup>i</sup> Incluye edema periférico, hinchazón periférica

<sup>j</sup> Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas

<sup>k</sup> Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación

<sup>†</sup> 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 las reacciones adversas se sumaron entre las fases de tratamiento concomitante y en monoterapia, se observaron alteraciones en neutrófilos de Grado 3 o de Grado 4, incluyendo acontecimientos neutropénicos, en el 8 % de los pacientes. Se observaron alteraciones en los trombocitos de Grado 3 o Grado 4, incluyendo acontecimientos 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 reacciones adversas 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/m<sup>2</sup> (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 X 03.

### 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 O<sup>6</sup> de la guanina, con una alquilación adicional que se produce en la posición N<sup>7</sup>. 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 ( $75 \text{ mg/m}^2$ ) 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 ( $150 - 200 \text{ mg/m}^2$ ) 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).

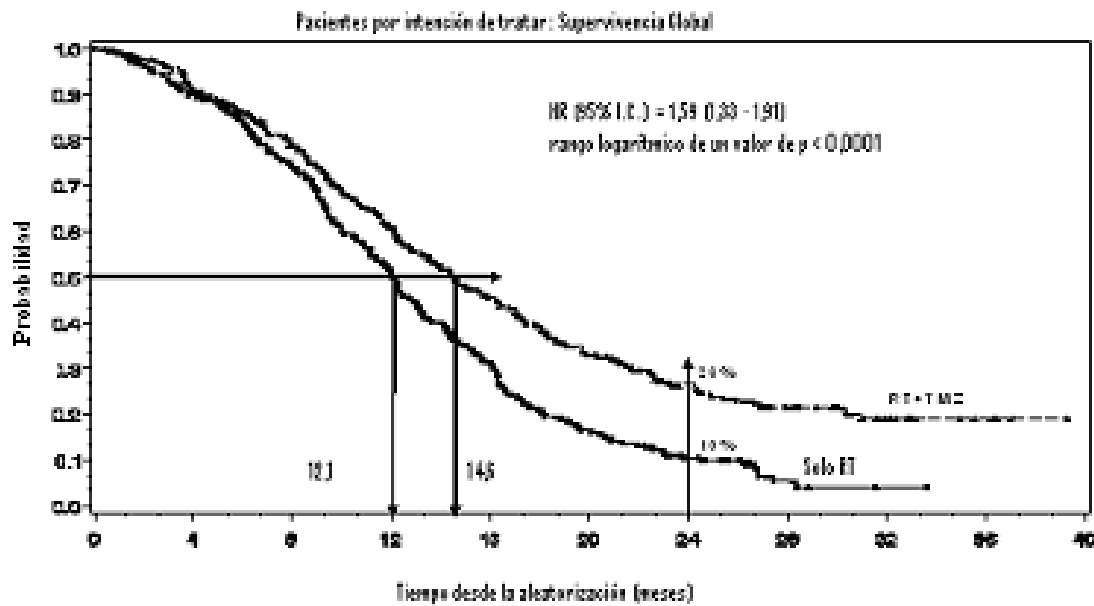


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)

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]  $\geq 70$ ), 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 mediana de la SLP 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 de la SLP 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  $\geq 80$ .

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 SLP 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 O<sup>6</sup> y N<sup>7</sup> de la guanina. En relación al AUC de TMZ, la exposición a MTIC y AIC es  $\sim 2,4$  % 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 absorbió 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 marcada con  $^{14}\text{C}$ , la excreción fecal promedio de  $^{14}\text{C}$  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  $^{14}\text{C}$  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 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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  
Almidón glicolato sódico Tipo A  
Sílice coloidal anhidra  
Ácido tartárico  
Ácido esteárico

#### Cuerpo de la cápsula

Gelatina  
Dióxido de titanio (E 171)

#### Tinta de impresión

##### *Temomedac 5 mg cápsulas duras EFG*

Shellac  
Propilenglicol  
Dióxido de titanio (E 171)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Laca aluminio índigo carmín (E 132)

##### *Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG*

Shellac  
Propilenglicol  
Dióxido de titanio (E 171)  
Laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E 110)

##### *Temomedac 100 mg cápsulas duras EFG*

Shellac  
Propilenglicol  
Óxido de hierro rojo (E 172)  
Óxido de hierro amarillo (E 172)  
Dióxido de titanio (E 171)

##### *Temomedac 140 mg cápsulas duras EFG*

Shellac  
Propilenglicol  
Laca de aluminio índigo carmín (E 132)

Temomedac 180 mg cápsulas duras EFG

Shellac

Propilenglicol

Óxido de hierro rojo (E 172)

Temomedac 250 mg cápsulas duras EFG

Shellac

Óxido de hierro negro (E 172)

Propilenglicol

## **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

## **6.3 Periodo de validez**

3 años.

## **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Frasco de vidrio de color ámbar con tapa de polipropileno blanca con cierre a prueba de niños con sellado de inducción de polietileno que contiene 5 ó 20 cápsulas.

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 Temomedac 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**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Alemania

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/605/001-012

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

Fecha de la primera autorización: 25/enero/2010

Fecha de la última renovación: 18/julio/2014

**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

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemania

## **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 (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos..

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

No procede.

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

## INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

### CARTONAJE

#### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temomedac 5 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula 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

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

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

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 30 °C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

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

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.

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

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/605/001  
EU/1/09/605/002

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Temomedac 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

Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 20 mg de temozolomida

#### 3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa, amarillo anaranjado FCF (E 110). 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

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

#### 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 30 °C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

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

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.

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

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/605/003  
EU/1/09/605/004

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Temomedac 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

Temomedac 100 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula 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

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

#### 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 30 °C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente.

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

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.

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

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/605/005  
EU/1/09/605/006

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Temomedac 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**

Temomedac 140 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada cápsula 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**

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

**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 30 °C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

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

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.

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

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/605/007  
EU/1/09/605/008

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Temomedac 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

Temomedac 180 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula 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

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

#### 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 30 °C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

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

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.

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

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/605/009  
EU/1/09/605/010

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Temomedac 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

Temomedac 250 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida

#### 2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula 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

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

#### 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 30 °C.  
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado.

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

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.

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

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemania

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/09/605/011  
EU/1/09/605/012

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Temomedac 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**

Temomedac 5 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**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**

Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**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**

Temomedac 100 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**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**

Temomedac 140 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**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**

Temomedac 180 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**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**

Temomedac 250 mg cápsulas duras EFG  
temozolomida  
Vía oral

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

5 cápsulas duras  
20 cápsulas duras

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**



## **Prospecto: información para el usuario**

**Temomedac 5 mg cápsulas duras EFG**  
**Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG**  
**Temomedac 100 mg cápsulas duras EFG**  
**Temomedac 140 mg cápsulas duras EFG**  
**Temomedac 180 mg cápsulas duras EFG**  
**Temomedac 250 mg cápsulas duras EFG**  
temozolomida (temozolomide)

**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, 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 Temomedac y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Temomedac
3. Cómo tomar Temomedac
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Temomedac
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Temomedac y para qué se utiliza**

Temomedac contiene un medicamento llamado temozolomida. Este medicamento es un agente antitumoral.

Temomedac está indicado en el tratamiento de formas específicas de tumores cerebrales:

- en adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico. Temomedac se usa inicialmente en combinación con radioterapia (fase concomitante del tratamiento) y posteriormente en solitario (fase de monoterapia del tratamiento).
- en niños de 3 años y mayores y adultos con glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Temomedac está indicado en estos tumores si reaparecen o empeoran después de tratamiento estándar.

#### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Temomedac**

##### **No tome Temomedac**

- si es alérgico a temozolomida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha presentado una reacción alérgica a la dacarbazina (un fármaco anticanceroso, a veces denominado DTIC). Entre los signos de reacción alérgica se incluyen picor, sensación de falta de aire o silbidos, hinchazón del rostro, labios, lengua o garganta.

- si se reducen de forma importante ciertos tipos de células sanguíneas (mielosupresión), así como el recuento de leucocitos y recuento de plaquetas. Estas células sanguíneas son importantes en la lucha contra las infecciones y para una correcta coagulación de la sangre. Su médico le pedirá análisis de sangre para comprobar que tiene un número suficiente de estas células antes de iniciar el tratamiento.

### **Advertencias y precauciones**

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a tomar Temomedac

- ya que debe ser vigilado estrechamente para comprobar el posible desarrollo de una forma grave de infección respiratoria llamada neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Si usted es un paciente recientemente diagnosticado (glioblastoma multiforme) puede estar recibiendo Temomedac en el régimen de 42 días, en combinación con radioterapia. En este caso, su médico también le recetará un medicamento que le ayude a evitar este tipo de neumonía (PCP).
- si ha tenido alguna vez o puede que tenga ahora infección por hepatitis B, ya que Temomedac 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 presenta recuentos bajos de glóbulos rojos (anemia), glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes del tratamiento, o los presenta durante el tratamiento. Es posible que su médico le reduzca la dosis del medicamento o que lo interrumpa. Además puede necesitar otros tratamientos. En algunos casos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Temomedac. Será sometido con frecuencia a análisis de sangre para vigilar los efectos secundarios de Temomedac sobre sus células sanguíneas.
- ya que puede presentar un riesgo bajo de otras alteraciones en las células sanguíneas, incluyendo leucemia.
- si tiene náuseas (ganas de vomitar) y/o vómitos, que son efectos adversos muy frecuentes con Temomedac (ver sección 4.), su médico puede prescribirle un medicamento para la prevención del vómito (antiemético).
- si vomita frecuentemente antes o durante el tratamiento, pregunte a su médico sobre el mejor momento para tomar Temomedac hasta que el vómito esté bajo control. Si vomita después de tomar su dosis, no tome una segunda dosis en el mismo día.
- si presenta fiebre o síntomas de una infección póngase en contacto con su médico inmediatamente.
- si es mayor de 70 años de edad, puede aumentar la susceptibilidad a la infección y ser más propenso a las infecciones, moratones y sangrado.
- si tiene problemas de hígado o riñón, se ajustará su dosis de Temomedac.

### **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 Temomedac.

### **Otros medicamentos y Temomedac**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera 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 Temomedac 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 Temomedac (ver también "Fertilidad masculina" más abajo).

Debe suspender la lactancia materna mientras dure el tratamiento con Temomedac.

### **Fertilidad masculina**

Temomedac puede causar infertilidad permanente. Los pacientes varones deben usar un método anticonceptivo efectivo 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.

### **Conducción y uso de máquinas**

Temomedac puede hacerle sentir cansado o con sueño. En este caso, no conduzca ni maneje herramientas o máquinas, ni monte en bicicleta hasta ver cómo le afecta a usted este medicamento (ver sección 4)..

### **Temomedac contiene lactosa**

Temomedac contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **Temomedac contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### *Información adicional sobre Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG*

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado FCF (E 110).

## **3. Cómo tomar Temomedac**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### Dosis y duración del tratamiento

Su médico determinará cuál es su dosis correcta de Temomedac. Basándose en su complejión (altura y peso), si tiene un tumor recurrente y si ha sido sometido previamente a tratamiento con quimioterapia. Es posible que se le prescriba otro medicamento (antiemético) para tomar antes y/o tras tomar Temomedac para prevenir o controlar las náuseas y el vómito.

### *Pacientes con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico*

Si es un paciente de nuevo diagnóstico, el tratamiento se realizará en dos fases:

- en primer lugar, tratamiento conjunto con radioterapia (fase concomitante)
- seguida de tratamiento solamente con Temomedac (fase de monoterapia).

Durante la fase concomitante, su médico comenzará con Temomedac a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> (dosis normal). Se tomará esta dosis cada día durante 42 días (hasta como máximo 49 días) en combinación con radioterapia. La dosis de Temomedac puede retrasarse o interrumpirse, dependiendo de sus recuentos sanguíneos y de cómo tolere la medicación durante la fase concomitante.

Un vez que la radioterapia se complete, interrumpirá el tratamiento durante 4 semanas para darle a su organismo la oportunidad de recuperarse.

Después, empezará la fase de monoterapia.

Durante la fase de monoterapia, la dosis y la forma en que tome Temomedac serán diferentes. Su médico le indicará la dosis exacta. Pueden ser hasta 6 periodos (ciclos) de tratamiento. Cada uno dura 28 días. Tomará su nueva dosis de Temomedac solo una vez al día durante los primeros 5 días de cada ciclo (“días de dosificación”). La primera dosis será de 150 mg/m<sup>2</sup>. Después serán 23 días sin Temomedac. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Después del día 28, comenzará el siguiente ciclo. Tomará de nuevo Temomedac una vez al día durante

5 días seguido de 23 días sin Temomedac. La dosis de Temomedac se puede ajustar, retrasar o suprimir, dependiendo de su analítica sanguínea y de cómo tolere su medicamento durante cada ciclo de tratamiento.

*Pacientes con tumores en recurrencia o progresión (glioma maligno, tal como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico) que toman solamente Temomedac*

Un ciclo de tratamiento con Temomedac es de 28 días.

Tomará Temomedac solo una vez al día durante los primeros 5 días. Esta dosis diaria dependerá de si usted ha sido tratado previamente con quimioterapia o no.

Si no ha sido tratado previamente con quimioterapia, su primera dosis de Temomedac será de 200 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante los primeros 5 días. Si ha sido previamente tratado con quimioterapia, su primera dosis de Temomedac será de 150 mg/m<sup>2</sup> una vez al día durante los primeros 5 días. Después serán 23 días sin Temomedac. Esto suma en total un ciclo de tratamiento de 28 días.

Tras el día 28, iniciará un nuevo ciclo. Recibirá de nuevo Temomedac una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin Temomedac.

Cada vez que comience un nuevo ciclo de tratamiento, se analizará su sangre para verificar si se debe ajustar su dosis de Temomedac. Dependiendo de los resultados, su médico puede ajustarle su medicación para el próximo ciclo.

Cómo tomar Temomedac

Tome su dosis prescrita de Temomedac una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día.

Tome las cápsulas con el estómago vacío; por ejemplo, al menos una hora antes de que tenga planeado desayunar. Trague la(s) cápsula(s) entera(s) con un vaso de agua. No abra, aplaste, ni mastique las cápsulas. Si la cápsula se estropea, evite el contacto del polvo con la piel, los ojos o la nariz. Si accidentalmente le entra en los ojos o en la nariz, lave la zona con agua.

Según la dosis prescrita, puede tener que tomar más de una cápsula a la vez, con diferentes concentraciones (contenido de principio activo, en mg). El color de la tapa de la cápsula es diferente para cada concentración (ver en la tabla debajo).

Dosis	Color/marcado
Temomedac 5 mg	dos rayas impresas con tinta verde en la tapa y "T 5 mg" impreso con tinta verde en el cuerpo
Temomedac 20 mg	dos rayas impresas con tinta naranja en la tapa y "T 20 mg" impreso con tinta naranja en el cuerpo
Temomedac 100 mg	dos rayas impresas con tinta rosa en la tapa y "T 100 mg" impreso con tinta rosa en el cuerpo
Temomedac 140 mg	dos rayas impresas con tinta azul en la tapa y "T 140 mg" impreso con tinta azul en el cuerpo
Temomedac 180 mg	dos rayas impresas con tinta roja en la tapa y "T 180 mg" impreso con tinta roja en el cuerpo
Temomedac 250 mg	dos rayas impresas con tinta negra en la tapa y "T 250 mg" impreso con tinta negra en el cuerpo

Debe estar seguro de que comprende muy bien y recuerda lo siguiente:

- cuántas cápsulas necesita tomar cada día de dosificación. Diga a su médico o farmacéutico que se lo anote (incluyendo el color).
- Cuáles son sus días de dosificación.

Repase la dosis con su médico cada vez que comience un nuevo ciclo, ya que puede ser diferente del pasado ciclo.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Temomedac indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Los errores del modo de tomar este medicamento pueden tener graves consecuencias para la salud.

#### **Si toma más Temomedac del que debe**

Si accidentalmente tomara más Temomedac cápsulas del que le dijeron, contacte con su médico o farmacéutico o enfermero inmediatamente.

#### **Si olvidó tomar Temomedac**

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 las dosis olvidadas, a menos que su médico le indique hacerlo así.

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.

Contacte **inmediatamente** con su médico si tiene cualquiera de lo siguiente:

- una reacción alérgica (hipersensible) grave (urticaria, respiración sibilante u otra dificultad respiratoria),
- hemorragia incontrolada,
- convulsiones (ataques),
- fiebre,
- escalofríos,
- dolor de cabeza intenso que no desaparece.

El tratamiento con Temomedac puede provocar una reducción de ciertos tipos de células sanguíneas. Esto puede hacer que aumente la probabilidad de que presente hematomas o hemorragia, anemia (reducción del número de glóbulos rojos), fiebre y disminución de la resistencia a las infecciones. La reducción del recuento de células sanguíneas es generalmente pasajera. En algunos casos se puede prolongar y puede producir una forma muy severa de anemia (anemia aplásica). Su médico le someterá con frecuencia a exámenes de sangre para detectar los eventuales cambios producidos, y decidirá si necesita un tratamiento específico. En algunos casos, se reducirá la dosis de Temomedac o se suspenderá.

A continuación se enumeran otros efectos adversos que se han notificado:

#### **Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas) son:**

- pérdida de apetito, dificultad para hablar, dolor de cabeza
- vómitos, náuseas, diarrea, estreñimiento
- erupción cutánea, pérdida de pelo
- cansancio

#### **Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas) son:**

- infecciones, infecciones orales

- número de células sanguíneas reducido (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia)
- reacción alérgica
- aumento de azúcar en sangre
- alteraciones de la memoria, depresión, ansiedad, confusión, incapacidad para dormir o permanecer dormido
- alteración de la coordinación y del equilibrio
- dificultad para concentrarse, cambios en el estado mental o en el estado de alerta, sensación de hormigueo
- mareos, alteración de las sensaciones, hormigueo, temblores, gusto anormal
- pérdida parcial de la visión, visión anormal, visión doble, ojos dolorosos
- sordera, zumbido en los oídos, dolor de oídos
- coágulo de sangre en los pulmones o las piernas, presión arterial alta
- neumonía, falta de aliento, bronquitis, tos, inflamación de las fosas nasales
- dolor de estómago o abdominal, malestar/acidez de estómago, dificultad para tragar
- piel seca, picor
- daño muscular, debilidad muscular, dolores y molestias musculares
- dolor de las articulaciones, dolor de espalda
- micción frecuente, dificultad para retener la orina
- fiebre, síntomas parecidos a los de la gripe, dolor, malestar, resfriado o gripe
- retención de líquidos, piernas hinchadas
- 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) son:**

- infecciones cerebrales (meningoencefalitis herpética), incluidos casos mortales
- infecciones nuevas o reactivadas por citomegalovirus
- infección de heridas
- infecciones reactivadas por el virus de la hepatitis B
- cánceres secundarios, incluida la leucemia
- reducción de los recuentos de glóbulos rojos (pancitopenia, anemia, leucopenia)
- manchas rojas debajo de la piel
- diabetes insípida (los síntomas incluyen aumento de la micción y sensación de sed), bajo nivel de potasio en la sangre
- cambios de humor, alucinaciones
- parálisis parcial, cambio en el sentido del olfato
- ojos secos
- discapacidad auditiva, infección del oído medio
- palpitaciones (cuando puede sentir los latidos de su corazón), sofocos
- estómago hinchado, dificultad para controlar las evacuaciones intestinales, hemorroides, sequedad de boca
- hepatitis y lesión en el hígado (incluyendo insuficiencia hepática mortal), colestasis, aumento de la bilirrubina
- ampollas en el cuerpo o en la boca, descamación de la piel, erupción cutánea, enrojecimiento doloroso de la piel, erupción cutánea grave con hinchazón de la piel (incluyendo las palmas de las manos y las plantas de los pies)
- aumento de la sensibilidad a la luz solar, urticaria (ronchas), aumento de la sudoración, cambios en el color de la piel
- dificultad para orinar

- sangrado vaginal, irritación vaginal, períodos menstruales ausentes o intensos, dolor en las mamas, impotencia sexual
- escalofríos, hinchazón de la cara, decoloración de la lengua, sed, trastorno de los dientes

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles 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 Temomedac**

Mantener este medicamento 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.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

Mantener el frasco perfectamente cerrado.

Informe a su farmacéutico si detecta cualquier cambio en el aspecto de las cápsulas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Temomedac**

- El principio activo es temozolomida.  
*Temomedac 5 mg cápsulas duras EFG:* Cada cápsula contiene 5 mg de temozolomida.  
*Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG:* Cada cápsula contiene 20 mg de temozolomida.  
*Temomedac 100 mg cápsulas duras EFG:* Cada cápsula contiene 100 mg de temozolomida.  
*Temomedac 140 mg cápsulas duras EFG:* Cada cápsula contiene 140 mg de temozolomida.  
*Temomedac 180 mg cápsulas duras EFG:* Cada cápsula contiene 180 mg de temozolomida.  
*Temomedac 250 mg cápsulas duras EFG:* Cada cápsula contiene 250 mg de temozolomida.
- Los demás componentes son:  
Contenido de la cápsula:  
 Lactosa anhidra, sílice coloidal anhidra, almidón glicolato sódico tipo A, ácido tartárico, ácido esteárico (ver sección 2 "Temomedac contiene lactosa").  
Cuerpo de la cápsula (incluyendo la tinta de impresión):  
*Temomedac 5 mg cápsulas duras EFG:* gelatina, dióxido de titanio (E 171), shellac, propilenglicol, laca de aluminio índigo carmín (E 132), óxido de hierro amarillo (E 172)  
*Temomedac 20 mg cápsulas duras EFG:* gelatina, dióxido de titanio (E 171), shellac, propilenglicol, laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E 110)  
*Temomedac 100 mg cápsulas duras EFG:* gelatina, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo

(E 172), shellac, propilenglicol, y óxido de hierro amarillo (E 172)

*Temomedac 140 mg cápsulas duras EFG:* gelatina, dióxido de titanio (E 171), shellac, propilenglicol, laca de aluminio índigo carmín (E 132)

*Temomedac 180 mg cápsulas duras EFG:* gelatina, dióxido de titanio (E 171), óxido de hierro rojo (E 172) shellac, propilenglicol

*Temomedac 250 mg cápsulas duras EFG:* gelatina, dióxido de titanio (E 171), shellac, propilenglicol, óxido de hierro negro (E 172).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Las cápsulas duras de *Temomedac 5 mg* tienen un cuerpo blanco opaco y una tapa con dos rayas impresas con tinta verde en la tapa y con “T 5 mg” impreso con tinta verde en el cuerpo.

Las *cápsulas duras de Temomedac 20 mg* tienen un cuerpo blanco opaco y una tapa con dos rayas impresas con tinta naranja en la tapa y con “T 20 mg” impreso con tinta naranja en el cuerpo.

Las *cápsulas duras de Temomedac 100 mg* tienen un cuerpo blanco opaco y una tapa con dos rayas impresas con tinta rosa en la tapa y con “T 100 mg” impreso con tinta rosa en el cuerpo.

Las *cápsulas duras de Temomedac 140 mg* tienen un cuerpo blanco opaco y una tapa con dos rayas impresas con tinta azul en la tapa y con “T 140 mg” impreso con tinta azul en el cuerpo.

Las *cápsulas duras de Temomedac 180 mg* tienen un cuerpo blanco opaco y una tapa con dos rayas impresas con tinta roja en la tapa y con “T 180 mg” impreso con tinta roja en el cuerpo.

Las *cápsulas duras de Temomedac 250 mg* tienen un cuerpo blanco opaco y una tapa con dos rayas impresas con tinta negra en la tapa y con “T 250 mg” impreso con tinta negra en el cuerpo.

Las cápsulas duras para uso por vía oral se presentan en frascos de vidrio de color ámbar que contienen 5 ó 20 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

medac  
Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH  
Theaterstr. 6  
22880 Wedel  
Alemania

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

### **Otras fuentes de información**

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