

Spazio riservato al timbro che  
indica l'approvazione del testo

## Temozolomide Devatis

### Composizione

#### Principi attivi

Temozolomide.

#### Sostanze ausiliarie

*Contenuto della capsula rigida:* Lattosio anidro, carbossimetilamido sodico (tipo A) (E468), acido stearico, acido tartarico, silice colloidale anidra.

*Involucro della capsula rigida:* Gelatina, titanio diossido (E171), ossido di ferro giallo (E172) (solo nelle capsule rigide da 5 mg e 20 mg), ossido di ferro rosso (E172) (solo nelle capsule rigide da 100 mg e 180 mg), indigotina (E132) (solo nelle capsule rigide da 5 mg e 140 mg).

*Inchiostro di stampa:* Gomma lacca, ossido di ferro nero (E172), glicole propilenico (E1520), ammonio idrossido.

Potenza della dose	Capsula rigida					
	5 mg	20 mg	100 mg	140 mg	180 mg	250 mg
Lattosio	132,8 mg	182,2 mg	175,7 mg	246,0 mg	316,3 mg	154,3 mg
Sodio	0,3 mg	0,5 mg	0,6 mg	0,9 mg	1,1 mg	0,9 mg

### Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Capsule rigide da 5 mg (capsule rigide bianco-verdi), 20 mg (bianco-gialle), 100 mg (bianco-rosa), 140 mg (bianco-blu), 180 mg (bianco-arancioni) e 250 mg (bianche).

### Indicazioni/possibilità d'impiego

Temozolomide Devatis è indicato per il trattamento di:

- glioblastoma multiforme di prima diagnosi in associazione a radioterapia e in seguito come terapia di mantenimento
- gliomi maligni recidivanti come glioblastoma multiforme e astrocitoma anaplastico.

### Posologia/impiego

Occorre informare il paziente che le capsule rigide devono essere deglutite intere con un bicchiere d'acqua, senza aprirle né masticarle. Evitare il contatto del contenuto delle capsule rigide con la pelle o le mucose e l'assunzione della polvere (cfr. «Altre indicazioni/Indicazioni per la manipolazione»). Temozolomide Devatis deve essere assunto a digiuno, vale a dire minimo 1 ora prima di un pasto (cfr. «Farmacocinetica»).

La dose prescritta deve essere somministrata con la quantità più piccola possibile di capsule rigide (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»).

Gli antiemetici si possono somministrare prima o dopo l'assunzione di Temozolomide Devatis. Se dopo l'assunzione della dose compare vomito, in quello stesso giorno non deve essere somministrata una seconda dose.

#### *Glioblastoma multiforme di prima diagnosi*

##### *Trattamento di associazione*

Temozolomide Devatis viene somministrato a un dosaggio di 75 mg/m<sup>2</sup> per 42 giorni in associazione a radioterapia (60 Gy in 30 frazioni). La somministrazione di Temozolomide Devatis può essere proseguita in concomitanza con la radioterapia oltre i 42 giorni fino a 49 giorni se sono soddisfatte le seguenti condizioni: conta assoluta dei neutrofili (ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ , conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9/l$ , tossicità non ematologica secondo Common Toxicity Criteria (CTC)  $\leq$  grado 1 (eccetto alopecia, nausea e vomito).

Durante il trattamento va eseguito settimanalmente un esame emocromocitometrico completo.

La terapia deve essere sospesa se compaiono una ANC  $0,5-1,5 \times 10^9/l$  oppure una conta piastrinica  $10-100 \times 10^9/l$  o una tossicità non ematologica di grado 2 (eccetto alopecia, nausea e vomito).

La terapia deve essere interrotta se compaiono una ANC  $< 0,5 \times 10^9/l$  oppure una conta piastrinica  $< 10 \times 10^9/l$  o una tossicità non ematologica di grado 3 o 4 (eccetto alopecia, nausea e vomito).

Dopo il trattamento di associazione, Temozolomide Devatis viene somministrato come terapia di mantenimento per 6 cicli.

##### *Terapia di mantenimento*

4 settimane dopo il completamento della terapia di associazione Temozolomide Devatis + radioterapia si prosegue con la somministrazione di Temozolomide Devatis per altri 6 cicli. La posologia nel primo ciclo è di 150 mg/m<sup>2</sup> una volta al giorno per 5 giorni seguiti da 23 giorni senza trattamento.

Nel secondo ciclo la dose viene aumentata a 200 mg/m<sup>2</sup> se nel primo ciclo la tossicità non ematologica CTC era  $\leq$  grado 2 (eccetto alopecia, nausea e vomito), la ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e la conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Se nel secondo ciclo la dose non è stata aumentata, non va aumentata neanche nei cicli successivi. Una volta aumentata, in ogni ciclo successivo la dose resta di 200 mg/m<sup>2</sup> al giorno per i primi 5 giorni, a meno che non compaiano sintomi di tossicità.

Durante il trattamento, al giorno 22 di ogni ciclo si deve eseguire un esame emocromocitometrico completo (21 giorni dopo la prima dose di Temozolomide Devatis).

Se compaiono una ANC  $<1 \times 10^9/l$  o una conta piastrinica  $<50 \times 10^9/l$  o una tossicità non ematologica di grado 3 (eccetto alopecia, nausea e vomito), la dose deve essere ridotta di  $50 \text{ mg/m}^2$  per volta. La dose minima raccomandata è di  $100 \text{ mg/m}^2/\text{giorno}$ .

La terapia deve essere interrotta se, nonostante la riduzione della dose fino a  $100 \text{ mg/m}^2$ , l'ANC è  $<1 \times 10^9/l$  o la conta piastrinica è  $<50 \times 10^9/l$  oppure se compare una tossicità non ematologica di grado 4 (eccetto alopecia, nausea e vomito).

### *Glioma maligno recidivante*

Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia si usa Temozolomide Devatis per via orale alla dose di  $200 \text{ mg/m}^2$  una volta al giorno per 5 giorni per ogni ciclo terapeutico di 28 giorni.

Nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia, nel primo ciclo si raccomanda una dose iniziale ridotta di  $150 \text{ mg/m}^2$  una volta al giorno. Dal secondo ciclo la dose viene aumentata a  $200 \text{ mg/m}^2$  di superficie corporea al giorno, a condizione che l'ANC sia di  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e la conta piastrinica di  $\geq 100 \times 10^9/l$  il primo giorno del ciclo successivo.

Prima dell'uso devono essere soddisfatti i seguenti parametri di laboratorio: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e conta piastrinica  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Il giorno 22 va eseguito un esame emocromocitometrico completo, da ripetere settimanalmente finché l'ANC non raggiunge un valore  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  e la conta piastrinica un valore  $\geq 100 \times 10^9/l$ .

In caso di digradamento dell'ANC a  $<1,0 \times 10^9/l$  o della conta piastrinica a  $<50 \times 10^9/l$  durante un ciclo, la dose deve essere ridotta di un livello al ciclo successivo. I livelli di dosaggio sono  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  e  $200 \text{ mg/m}^2$ . La dose minima raccomandata è di  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### *Istruzioni posologiche speciali*

#### *Pazienti con disturbi della funzionalità epatica*

La farmacocinetica della temozolomide è risultata comparabile nei pazienti con funzionalità epatica normale e con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica. Perciò nei pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica non è necessario aggiustare la dose. Non sono disponibili dati sui pazienti con compromissione severa della funzionalità epatica (Child-Pugh C) (cfr. «Controindicazioni»).

#### *Pazienti con disturbi della funzionalità renale*

Non sono disponibili dati sui pazienti con disturbi della funzionalità renale. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche (cfr. «Farmacocinetica») è improbabile che nella compromissione lieve o moderata della funzionalità renale siano necessarie riduzioni della dose. Nell'insufficienza renale severa Temozolomide Devatis è controindicato.

### *Pazienti anziani*

Le analisi farmacocinetiche indicano che la clearance di temozolomide non è influenzata dall'età del paziente. Nei pazienti con più di 65 anni le esperienze sono ancora molto limitate. Nei pazienti anziani (>70 anni) rispetto ai pazienti più giovani sembra sussistere un rischio aumentato di neutropenia e trombocitopenia. Perciò nei pazienti anziani Temozolomide Devatis deve essere somministrato con particolare cautela.

### *Bambini e adolescenti*

La posologia di Temozolomide Devatis nel glioma maligno recidivante in bambini e adolescenti di 3-18 anni corrisponde a quella degli adulti. Tuttavia le esperienze finora sono molto limitate. Non sono disponibili esperienze nei bambini di età inferiore a 3 anni. Finora non sono stati condotti studi sull'associazione di Temozolomide Devatis e radioterapia in bambini e adolescenti.

### **Controindicazioni**

Ipersensibilità nota a uno qualsiasi dei componenti di Temozolomide Devatis o alla dacarbazina.

Uso durante gravidanza e allattamento.

Insufficienza renale severa e insufficienza epatica severa.

Mielosoppressione severa.

### **Avvertenze e misure precauzionali**

Nei pazienti in cattive condizioni generali, o che soffrono di altre malattie debilitanti o infezioni, la decisione sull'uso di Temozolomide Devatis deve essere presa dopo attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio tenendo conto dei rischi ulteriori dovuti alle malattie concomitanti.

Sono state osservate pancitopenia persistente e anemia aplastica che in alcuni casi hanno avuto esito fatale. Deve essere evitata la somministrazione concomitante di medicinali che possono indurre anemia aplastica. Nell'associazione di Temozolomide Devatis e radioterapia è necessaria una profilassi della polmonite da *Pneumocystis carinii*, indipendentemente dal numero dei linfociti. Se compare una linfopenia, la profilassi deve essere proseguita fino al ristabilimento dei linfociti al grado 1. Tutti i pazienti trattati con Temozolomide Devatis, soprattutto quelli che assumono steroidi, devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di una polmonite da *Pneumocystis carinii*.

Per i pazienti con glioblastoma multiforme di prima diagnosi, che ricevono Temozolomide Devatis in associazione a radioterapia, si raccomanda una profilassi antiemetica durante il trattamento di associazione e la terapia di mantenimento. Nei pazienti in monoterapia con Temozolomide Devatis nel glioma recidivante, che hanno manifestato vomito severo (grado 3 e 4) in precedenti cicli di trattamento, va attuata una terapia antiemetica.

In casi molto rari, nei pazienti trattati con temozolomide sono stati segnalati danni epatici, inclusa insufficienza epatica fatale. Perciò, prima di iniziare il trattamento con temozolomide devono essere eseguiti test di funzionalità epatica al basale. In caso di funzionalità epatica anormale si devono

valutare i rischi connessi all'avvio di un trattamento. Nei pazienti che effettuano un ciclo di trattamento di 42 giorni, i test di funzionalità epatica vanno ripetuti dopo la metà del ciclo. Per tutti i pazienti, i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti dopo ogni ciclo di trattamento. In caso di valori epatici aumentati in misura clinicamente rilevante si devono valutare i rischi della prosecuzione del trattamento (cfr. «Posologia/impiego»). La tossicità epatica può manifestarsi diverse settimane, o ancora più tardi, dopo l'ultimo trattamento con temozolomide.

Sono stati segnalati anche casi di epatite in seguito a riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), talvolta con esito fatale. Prima di avviare il trattamento, i pazienti devono essere sottoposti a esami per rilevare un'eventuale infezione da HBV. I pazienti con una pregressa infezione da HBV diagnosticata devono essere monitorati, durante il trattamento con Temozolomide Devatis e per alcuni mesi dopo, per segni clinici e parametri di laboratorio indicativi di epatite o di riattivazione dell'HBV. Nei pazienti con evidenze di un'infezione da epatite B attiva il trattamento deve essere sospeso.

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

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula rigida, cioè è essenzialmente «senza sodio».

### **Interazioni**

L'uso di temozolomide in associazione a ranitidina non ha prodotto alterazioni dell'entità dell'assorbimento di temozolomide.

Studi farmacocinetici di popolazione di fase II hanno evidenziato che l'uso concomitante di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> o fenobarbitale non altera la clearance di temozolomide. L'uso concomitante di acido valproico era legato a una diminuzione lieve, ma statisticamente significativa, della clearance di temozolomide.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di temozolomide sul metabolismo o l'eliminazione di altri medicinali. Tuttavia, poiché la temozolomide non viene metabolizzata a livello epatico e presenta una bassa percentuale di legame alle proteine plasmatiche, è improbabile che influisca sulla farmacocinetica di altri medicinali.

L'uso di Temozolomide Devatis in associazione con altri agenti mielosoppressivi può aumentare la probabilità di mielosoppressione.

### **Gravidanza, allattamento**

#### *Gravidanza*

Non sono stati condotti studi su donne in gravidanza. Studi sugli animali hanno evidenziato danni al feto. In studi preclinici su ratti e conigli trattati con 150 mg/m<sup>2</sup>, la temozolomide si è dimostrata teratogena e/o fetotossica. Perciò Temozolomide Devatis non deve essere usato in donne

in gravidanza o che possono concepire. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile che necessitano di un trattamento con Temozolomide Devatis devono utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante la terapia e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose.

### *Allattamento*

Poiché non è noto se la temozolomide sia escreta nel latte umano, Temozolomide Devatis non deve essere usato nelle donne che allattano.

### *Fertilità*

*Pazienti di sesso maschile:* in studi preclinici sono stati osservati effetti genotossici sul sistema riproduttivo maschile. Pertanto ai pazienti di sesso maschile in trattamento con temozolomide si raccomanda di non procreare, né donare sperma durante la terapia e fino a 3 mesi dopo l'ultima dose, e di farsi consigliare sulla crio-conservazione dello sperma prima di iniziare il trattamento, in quanto la terapia con temozolomide può causare infertilità irreversibile.

### **Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine**

La capacità di guidare veicoli e di usare macchinari può essere ridotta nei pazienti trattati con Temozolomide Devatis a causa di stanchezza e sonnolenza.

### **Effetti indesiderati**

Negli studi clinici su temozolomide in monoterapia, gli effetti collaterali più comuni dovuti al trattamento sono stati disturbi gastrointestinali, in particolare nausea (43%) e vomito (36%). Questi effetti collaterali erano generalmente di grado 1 o 2 (vomito da 0 a 5 volte in 24 ore) e sono diminuiti spontaneamente o erano facilmente controllabili con i comuni antiemetici. La frequenza di nausea severa e vomito è stata del 4%.

La mielosoppressione è comparsa generalmente entro i primi cicli di trattamento, con il nadir tra i giorni 21 e 28 e recupero in 1-2 settimane. Non c'erano indizi di mielosoppressione cumulativa. In associazione a radioterapia sono stati molto comuni i seguenti effetti indesiderati: alopecia (72%), stanchezza (71%), nausea (57%), vomito (37%), anoressia (32%), cefalea (30%, grado 3: 5%), costipazione (30%), eruzione cutanea (26%), convulsioni (13%, grado 3: 6%), diarrea (13%), stomatite (13%), visione offuscata (11%) e trombocitopenia (10%, grado 3: 5%). Effetti comuni sono stati ipokaliemia, fosfatasi alcalina aumentata, stato epilettico, agitazione, apatia, otite media, sanguinamento cerebrale, reazione da fotosensibilità, impotenza, rossore, alterazione del colore della lingua, parosmia e sete.

Nel seguente elenco sono riportati gli effetti indesiderati con temozolomide, segnalati durante gli studi clinici o dopo l'immissione in commercio. La frequenza è definita come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1'000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10'000$ ,  $< 1/1'000$ ); molto raro

(< 1/10'000). Per gli effetti indesiderati molto comuni di Temozolomide Devatis in monoterapia sono indicati i valori percentuali.

### *Infezioni ed infestazioni*

*Comuni:* candidiasi orale, Herpes simplex, Herpes zoster, faringite, infezione di ferita, otite media.

*Non comuni:* infezione polmonare, infezioni delle vie respiratorie superiori, sinusite, bronchite, sintomi simil-influenzali, infezioni da citomegalovirus (CMV) primarie e riattivate e riattivazione delle infezioni da epatite B, inclusi alcuni casi con esito fatale.

*Rari:* infezioni opportunistiche, inclusa polmonite da *Pneumocystis carinii* (PCP).

*Molto rari:* polmonite interstiziale, polmonite, fibrosi polmonare.

*Non noti:* encefalite da Herpes simplex, inclusi casi con esito fatale.

### *Tumori benigni, maligni e non specificati (incl cisti e polipi)*

*Molto rari:* sindrome mielodisplastica (MDS) e malattie maligne secondarie, inclusa leucemia.

### *Disturbi del sistema emolinfopoietico*

*Molto comuni:* trombocitopenia (grado 3-4, 19%), neutropenia (grado 3-4, 17%), linfocitopenia (49%).

*Comuni:* anemia (grado 3-4), neutropenia febbrile, emorragia.

*Non comuni:* pancitopenia, leucopenia.

*Molto rari:* anemia aplastica.

### *Disturbi del sistema immunitario*

*Molto rari:* reazioni allergiche inclusi anafilassi, angioedema.

### *Patologie endocrine*

*Non comuni:* cushingoide, diabete insipido.

### *Disturbi del metabolismo e della nutrizione*

*Molto comuni:* anoressia (11%).

*Comuni:* calo ponderale, ipokaliemia.

*Non comuni:* iperglicemia, aumento ponderale.

### *Disturbi psichiatrici*

*Comuni:* ansia, depressione, labilità emotiva, insonnia, agitazione, apatia.

*Non comuni:* allucinazioni, disturbi comportamentali, amnesia, compromissione delle capacità cognitive.

### *Disturbi del sistema nervoso*

*Molto comuni:* cefalea (14%), convulsioni (13%).

*Comuni:* stordimento, disturbi del linguaggio, disfasia, afasia, disturbi dell'equilibrio, disturbi della concentrazione, disturbi della memoria, confusione, obnubilazione, neuropatia, sonnolenza, vertigini, parestesia, anomalia del gusto, parosmia, tremore, emiparesi, neuropatia periferica, stato epilettico, sanguinamenti cerebrali.

*Non comuni:* atassia, coordinazione anormale, disturbi extrapiramidali, andatura anormale, iperestesia, emiplegia, alterazioni sensoriali.

### *Patologie dell'occhio*

*Comuni:* visione offuscata, diplopia, scotoma.

*Non comuni:* dolore oculare, occhi secchi, acuità visiva ridotta.

### *Patologie dell'orecchio e del labirinto*

*Comuni:* disturbi dell'udito, tinnito.

*Non comuni:* otalgia, sordità, vertigini.

### *Cuore, vasi*

*Comuni:* edema, sanguinamento, trombosi venosa profonda, rossore.

*Non comuni:* palpitazioni, ipertensione, embolia polmonare.

### *Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche*

*Comuni:* tosse, dispnea.

*Non comuni:* congestione nasale.

### *Patologie gastrointestinali*

*Molto comuni:* nausea (43%), vomito (36%), costipazione (16%).

*Comuni:* diarrea, mal di pancia, dispepsia, disfagia, dolore addominale, stomatite, bocca secca, alterazione del colore della lingua.

*Non comuni:* gonfiore addominale, incontinenza fecale, gastroenterite, emorroidi, patologie dei denti.

### *Patologie epatobiliari*

*Comuni:* aumento delle transaminasi, fosfatasi alcalina aumentata.

*Molto rari:* danni epatici, inclusa insufficienza epatica fatale (cfr. «Avvertenze e misure precauzionali»), epatite, iperbilirubinemia, colestasi.

### *Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo*

*Molto comuni:* alopecia (fino al 72%).

*Comuni:* dermatite, prurito, petecchie, cute secca.

*Non comuni:* pigmentazione anormale, desquamazione cutanea, eritema, sudorazione aumentata.

*Molto rari:* orticaria, esantema, eritrodermia, eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica.

*Frequenza non nota:* reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS).

*Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo Comuni:* artralgia, mialgia, debolezza muscolare, dolore scheletrico.

*Non comuni:* dolore dorsale, miopatia.

### *Reni e vie urinarie*

*Comuni:* incontinenza urinaria, frequenza della minzione aumentata.

*Non comuni:* disuria.

### *Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella*

*Comuni:* impotenza.

*Non comuni:* amenorrea, dolore della mammella, menorragia, sanguinamenti vaginali, vaginite.

### *Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione*

*Molto comuni:* stanchezza (22%).

*Comuni:* febbre, astenia, dolore, brividi, malessere, lesione da radiazioni, reazione da fotosensibilità.

*Non comuni:* condizione generale peggiorata, rigor, tumefazione del viso.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto collaterale sospetto attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch).

### **Posologia eccessiva**

In caso di sovradosaggio (dosi superiori alla dose terapeutica o somministrazione per più di 5 giorni) bisogna attendersi soppressione severa del midollo osseo, con o senza infezione. È stata segnalata soppressione persistente del midollo osseo con esito fatale. In caso di sovradosaggio si devono eseguire esami del sangue e, all'occorrenza, attuare misure di supporto.

### **Proprietà/effetti**

#### *Codice ATC*

L01AX03

#### *Meccanismo d'azione*

La temozolomide è un agente citostatico alchilante con azione antitumorale. Temozolomide Devatis contiene come principio attivo temozolomide, derivato dell'imidazotetrazina, un profarmaco che nel circolo sistemico, al pH fisiologico, viene rapidamente convertito chimicamente nella forma attiva MTIC (monometil triazenoimidazolo carbossammide).

L'azione citotossica della MTIC si fonda sulla metilazione della guanina, principalmente in posizione O<sup>6</sup>, in parte anche in posizione N<sup>7</sup>.

Secondo dati preclinici la risposta alla temozolomide è inversamente proporzionale al livello della proteina di riparazione del DNA O<sup>6</sup>-metilguanina-DNA-metiltransferasi. La rilevanza clinica di questi dati non è stata determinata.

#### *Farmacodinamica*

Non pertinente.

#### *Efficacia clinica*

I dati clinici sull'efficacia in pazienti con glioblastoma multiforme (Karnofsky Performance Status [KPS] ≥70), progressivo o recidivante dopo intervento chirurgico e radioterapia, si basano su due studi clinici: uno studio non-comparativo su 138 pazienti (il 29% è stato sottoposto in precedenza a chemioterapia) e uno studio controllato randomizzato con temozolomide e procarbazine come

preparato di controllo su 225 pazienti totali (il 67% prima del trattamento ha ricevuto una chemioterapia a base di nitrosurea). In entrambi gli studi l'endpoint primario era la sopravvivenza libera da progressione (PFS), definita mediante MRI e peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la sopravvivenza mediana globale di 5,4 mesi. Il tasso di risposta obiettiva, basato sulla MRI, è stato dell'8%. Nello studio randomizzato la sopravvivenza libera da progressione per temozolomide dopo 6 mesi era significativamente maggiore rispetto alla procarbazina (rispettivamente 21% e 8% - chi quadrato  $p=0,008$ ) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e 1,88 mesi (log rank  $p=0,0063$ ). La sopravvivenza mediana è stata rispettivamente di 7,34 e 5,66 mesi per temozolomide e procarbazina (log rank  $p=0,33$ ). La percentuale di pazienti sopravvissuti a 6 mesi è stata significativamente maggiore nel braccio temozolomide (60%) rispetto al braccio procarbazina (44%) (chi quadrato  $p=0,019$ ). Tra i pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia è stato osservato un beneficio in quelli con un KPS di 80 o migliore.

Per l'indicazione astrocitoma anaplastico è disponibile soltanto uno studio non randomizzato su 162 pazienti (111 pazienti con diagnosi confermata da esame istologico), nel quale il tasso di risposta è stato del 64% e la sopravvivenza mediana libera da progressione di 5,5 mesi. La sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi era del 49%.

In uno studio comparativo, randomizzato, in aperto sul trattamento del glioblastoma multiforme di grado IV, 573 pazienti sono stati trattati per 3-4 settimane dopo intervento chirurgico o biopsia diagnostica con temozolomide  $75 \text{ mg/m}^2$  al giorno in associazione a radioterapia (60 Gy in 30 frazioni) per 42-49 giorni vs. radioterapia da sola. Dopo una pausa di 4 settimane, nel braccio trattato con l'associazione sono stati somministrati fino a 6 cicli mensili di terapia con temozolomide per 5 giorni (nel primo ciclo  $150 \text{ mg/m}^2$ , nei cicli successivi  $200 \text{ mg/m}^2$ ). L'età media nella mediana era di 56 anni. La profilassi per *Pneumocystis carinii* era obbligatoria per tutti i pazienti sottoposti a radioterapia in associazione a temozolomide. Nella sopravvivenza globale si è osservato un vantaggio dell'associazione rispetto alla radioterapia da sola con 14,6 vs. 12,1 mesi. Hazard ratio 1,59 (IC 95% 1,33-1,91;  $p<0,0001$ ). Anche nella sopravvivenza libera da progressione si è osservato un vantaggio significativo della terapia di associazione. Finora non sono disponibili dati sulla qualità della vita.

### **Farmacocinetica**

#### *Assorbimento*

Dopo la somministrazione orale, la temozolomide viene assorbita velocemente e completamente. Le concentrazioni plasmatiche massime vengono raggiunte dopo 0,5-1,5 ore.  $C_{\text{max}}$  e AUC sono dose-proporzionali. Con la somministrazione di  $200 \text{ mg/m}^2$  la  $C_{\text{max}}$  è di  $13 \text{ } \mu\text{g/ml}$  e l' $\text{AUC}_{0-24}$  di  $35 \text{ } \mu\text{g} \times \text{h/ml}$ . Clearance plasmatica, volume di distribuzione e tempo di dimezzamento sono dose-indipendenti. Dopo somministrazione multipla non compare accumulo.

La somministrazione di temozolomide con il cibo ha portato a una diminuzione della  $C_{max}$  del 33% e dell'AUC del 9%. Poiché non si può escludere che la variazione della  $C_{max}$  sia clinicamente rilevante, Temozolomide Devatis deve essere somministrato senza cibo.

Negli studi clinici la temozolomide è stata somministrata a stomaco vuoto.

### *Distribuzione*

Le concentrazioni plasmatiche aumentano in modo dose-correlato. La temozolomide è caratterizzata da una bassa percentuale di legame alle proteine plasmatiche (10-20%), per cui non si prevede un'interazione con agenti che si legano alle proteine plasmatiche in misura maggiore. Gli studi PET nell'uomo e i dati preclinici indicano che la temozolomide attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel liquido cerebrospinale (CSF). Nell'uomo le concentrazioni sono di circa il 30% (in base all'AUC di temozolomide) delle concentrazioni plasmatiche. Questi dati coincidono con quelli degli studi sugli animali.

### *Metabolismo*

Al pH fisiologico la temozolomide viene idrolizzata nel metabolita attivo monometil-triazenoimidazolo-carbossammide (MTIC). Questa conversione non avviene a livello enzimatico-metabolico, a differenza della dacarbazina che viene attivata in MTIC a livello metabolico nel fegato. La MTIC viene convertita in acido temozolomide o in AIC (5-aminoimidazolo-4-carbossammide) inattiva, presente anche come prodotto intermedio della biosintesi della purina. Temozolomide e MTIC sono entrambe scarsamente metabolizzate a livello enzimatico.

### *Eliminazione*

La temozolomide viene eliminata principalmente per via renale con un'emivita media di eliminazione di 1,8 h. In seguito ad assunzione orale circa il 5-10% della dose viene recuperato immodificato nelle urine nel corso di 24 ore; il resto viene escreto in forma di acido temozolomide, di 5-aminoimidazolo-4-carbossammide (AIC) o di metaboliti polari non identificati. Dopo somministrazione orale di temozolomide marcata con  $^{14}C$ , l'escrezione fecale media di  $^{14}C$  in 7 giorni era dello 0,8% della dose somministrata.

### *Cinetica di gruppi di pazienti speciali*

L'analisi della farmacocinetica di popolazione di temozolomide ha evidenziato che la clearance plasmatica di temozolomide è indipendente da età, funzione renale e uso di tabacco.

In uno studio farmacocinetico separato i profili plasmatici farmacocinetici dei pazienti con compromissione lieve o moderata della funzionalità epatica erano comparabili a quelli dei pazienti con funzionalità epatica normale.

Non sono disponibili esperienze cliniche nell'insufficienza renale e nell'insufficienza epatica severa.

*Bambini:* a dosi comparabili, i bambini hanno una AUC più alta rispetto agli adulti.

### Dati preclinici

Nel ratto e nel cane la temozolomide ha una tossicità maggiore che nell'uomo e la posologia clinica si avvicina alla dose minima letale nel ratto e nel cane. La diminuzione dose-correlata della conta leucocitaria e piastrinica sembra essere un indicatore sensibile di tossicità. Sono stati condotti studi di tossicità nel ratto e nel cane con ciclo singolo (trattamento per 5 giorni, periodo senza trattamento di 23 giorni) e con 3 e 6 cicli di terapia. Organi bersaglio principali della tossicità sono stati il midollo osseo, il sistema linforeticolare, i testicoli e il tratto gastrointestinale; a dosi superiori, risultate letali nel 60-100% dei ratti e dei cani sottoposti a sperimentazione, è comparsa degenerazione retinica. La maggior parte degli effetti tossici ha mostrato segni di reversibilità, tranne gli effetti collaterali sulla capacità riproduttiva maschile e la degenerazione retinica. Tuttavia, poiché le dosi che hanno determinato la degenerazione retinica rientravano nell'intervallo di dose letale e poiché negli studi clinici non sono stati osservati effetti comparabili, questo reperto non è considerato clinicamente rilevante.

La temozolomide è un agente alchilante embriotossico, teratogeno e genotossico.

Nello studio con 6 cicli di terapia nel ratto è stata osservata una varietà di neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle e adenoma a cellule basali, mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni preneoplastiche. I ratti appaiono particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di temozolomide, con la comparsa dei primi tumori entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

I risultati del test di Ames/della salmonella e del test di aberrazione cromosomica sui linfociti del sangue periferico umano (HPBL) hanno evidenziato un effetto mutageno positivo.

### Altre indicazioni

#### *Stabilità*

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

#### *Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento*

Non conservare a temperature superiori a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il contenuto dall'umidità. Tenere ben chiuso il contenitore.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

#### *Indicazioni per la manipolazione*

Non aprire le capsule rigide. In caso di capsula rigida danneggiata, evitare l'inalazione della polvere in essa contenuta e il contatto con pelle e mucose. In caso di contatto con la pelle, lavare la parte interessata con acqua; in caso di contatto con gli occhi, sciacquare con acqua.

Il medicamento non utilizzato e i rifiuti devono essere opportunamente smaltiti.

**Numero dell'omologazione**

68606 (Swissmedic).

**Confezioni**

Capsule rigide da 5 mg: 5, 20 [A]

Capsule rigide da 20 mg: 5, 20 [A]

Capsule rigide da 100 mg: 5, 20 [A]

Capsule rigide da 140 mg: 5, 20 [A]

Capsule rigide da 180 mg: 5, 20 [A]

Capsule rigide da 250 mg: 5, 20 [A]

**Titolare dell'omologazione**

Devatis AG, 6330 Cham.

**Stato dell'informazione**

Dicembre 2021.