

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomide Teva 5 mg capsule  
Temozolomide Teva 20 mg capsule  
Temozolomide Teva 100 mg capsule  
Temozolomide Teva 140 mg capsule  
Temozolomide Teva 180 mg capsule  
Temozolomide Teva 250 mg capsule

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

### Temozolomide Teva 5 mg capsule

Fiecare capsulă conține temozolomidă 5 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 87 mg.

### Temozolomide Teva 20 mg capsule

Fiecare capsulă conține temozolomidă 20 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 72 mg și colorant galben-amurg FCF (E110).

### Temozolomide Teva 100 mg capsule

Fiecare capsulă conține temozolomidă 100 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 84 mg.

### Temozolomide Teva 140 mg capsule

Fiecare capsulă conține temozolomidă 140 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 117 mg.

### Temozolomide Teva 180 mg capsule

Fiecare capsulă conține temozolomidă 180 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 150 mg.

### Temozolomide Teva 250 mg capsule

Fiecare capsulă conține temozolomidă 250 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lactoză 209 mg.

Pentru lista tuturor excipientilor, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Capsulă

#### Temozolomide Teva 5 mg capsule

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp și un capac opace, albe, inscripționate cu cerneală verde cu două dungi pe capac și „T 5mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 16 mm.

#### Temozolomide Teva 20 mg capsule

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp și un capac opace, albe, inscripționate cu cerneală portocalie cu două dungi pe capac și „T 20 mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 18 mm.

#### Temozolomide Teva 100 mg capsule

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp și un capac opace, albe, inscripționate cu cerneală roz cu două dungi pe capac și „T 100 mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 19,5 mm.

#### Temozolomide Teva 140 mg capsule

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp și un capac albe, inscripționate cu cerneală albastră cu două dungi pe capac și „T 140 mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 22 mm.

#### Temozolomide Teva 180 mg capsule

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp și un capac opace, albe, inscripționate cu cerneală roșie cu două dungi pe capac și „T 180 mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 22 mm.

#### Temozolomide Teva 250 mg capsule

Capsulele sunt alcătuite dintr-un corp și un capac opace, albe, inscripționate cu cerneală neagră cu două dungi pe capac și „T 250 mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 22 mm.

### **4. DATE CLINICE**

#### **4.1 Indicații terapeutice**

Temozolomide Teva este indicat pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapia (RT) și ulterior ca monoterapie
- copiilor începând de la vârsta de trei ani, adolescenților și pacienților adulți cu gliome maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplasic, recidivante sau progresive după terapia standard.

#### **4.2 Doze și mod de administrare**

Temozolomide Teva trebuie prescris numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

#### Doze

##### Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temozolomide Teva se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitantă), urmat de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

##### *Faza concomitantă*

TMZ se administrează oral, 75 mg/m<sup>2</sup>, zilnic, timp de 42 zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ vor fi decise săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate

hematologice și non-hematologice. Administrarea TMZ poate fi continuată pe durata fazei concomitente de 42 zile (până la 49 zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- număr absolut de neutrofile (NAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- număr de trombocite  $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform Criteriilor de Toxicitate Comune (CTC)  $\leq$  Grad 1 (exceptând alopecia, greață și vârsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

*Tabel 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ*

Toxicitate	Întrerupere temporară TMZ <sup>a</sup>	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Număr de trombocite	$\geq 10$ și $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecia, greață, vârsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

a: Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când toate condițiile următoare sunt îndeplinite: număr absolut de neutrofile  $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; număr de trombocite  $\geq 100 \times 10^9/l$ ; toxicitate non-hematologică conform CTC (mai puțin alopecia, greață, vârsături)  $\leq$  Grad 1.

#### *Faza de monoterapie*

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează pentru încă 6 cicluri de tratament în monoterapie. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de  $150 \text{ mg/m}^2$  și zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza se crește la  $200 \text{ mg/m}^2$  dacă toxicitatea non-hematologică CTC pentru Ciclul 1 este de Grad  $\leq 2$  (exceptând alopecia, greață și vârsături), număr absolut de neutrofile (NAN)  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  și număr de trombocite  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la  $200 \text{ mg/m}^2$  și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitate. Reducerea dozelor sau întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie făcută conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, o hemogramă completă trebuie făcută în Ziua 22 (21 zile după prima doză de TMZ). Doza trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

*Tabel 2. Nivelul dozelor de TMZ în faza de monoterapie*

Nivelul dozei	Doza de TMZ ( $\text{mg/m}^2$ și zi)	Remarcă
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

*Tabel 3. Reducerea dozei sau întreruperea administrării TMZ pe durata fazei de monoterapie*

Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ <sup>a</sup>	Întrerupere definitivă TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9/l$	Vezi adnotarea b
Toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecia, greață, vârsături)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 <sup>b</sup>

a: Nivelul dozelor TMZ sunt enumerate în Tabelul 2.

- b: TMZ trebuie întrerupt dacă:
- nivelul de reducere a dozei de-1 ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) determină toxicitate
  - același Grad 3 de toxicitate non-hematologică CTC (mai puțin alopecia, greață, vârsături) reapare după reducerea dozei.

#### Pacienți adulți și copii cu vârstă mai mare de 3 ani cu glioame maligne recurente sau progresive

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții nefratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de  $200 \text{ mg/m}^2$ , o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului urmat de 23 zile de întrerupere a tratamentului (total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de  $150 \text{ mg/m}^2$ , o dată pe zi, și este crescută la  $200 \text{ mg/m}^2$  pe zi în cel de-al doilea ciclu, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

#### Grupuri speciale de pacienți

##### *Copii și adolescenți*

La pacienții în vîrstă de 3 ani sau mai mult, TMZ trebuie utilizat numai în tratamentul glioamelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea utilizării TMZ la copii cu vîrstă sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există disponibile date.

##### *Pacienții cu insuficiență hepatică sau renală*

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală și la cei cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea de TMZ la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa C Child) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil ca la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau orice grad de insuficiență renală să fie nevoie de o reducere a dozelor. Totuși este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

##### *Pacienți vîrstnici*

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienți cu vîrstă cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vîrstă pacienților. Cu toate acestea, este posibil ca pacienții vîrstnici (> 70 de ani) să aibă un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

#### Mod de administrare

Temozolomide Teva capsule trebuie să fie administrat în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vârsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu se mai administrează o a doua doză.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

##### *Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor*

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

##### *Meningoencefalita herpetică*

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

##### *Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii**

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 zile, au prezentat un risc particular de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenie, profilaxia se continuă până la recuperarea limfopeniei la un grad  $\leq 1$ .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în regimuri cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Cazuri de insuficiență respiratorie letală au fost raportate la pacienții care utilizează TMZ, în special în asociere cu dexametazonă sau alți steroizi.

##### *VHB*

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

##### *Hepatotoxicitate*

Leziunile hepatice, inclusiv insuficiența hepatică letală, au fost raportate la pacienții tratați cu TMZ (vezi pct. 4.8). Testele funcției hepatice initiale trebuie efectuate înaintea începerii tratamentului. În cazul apariției unor modificări, medicii trebuie să evaluateze raportul beneficiu/risc, inclusiv potențialul de insuficiență hepatică letală înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă. La pacienții aflați în ciclul de tratament de 42 de zile funcția hepatică trebuie testată la jumătatea acestei perioade. Funcția hepatică trebuie evaluată la toți pacienții după fiecare ciclu de tratament. Pentru pacienții cu disfuncții semnificative ale funcției hepatice medicii trebuie să evaluateze raportul beneficiu/risc privind continuarea tratamentului. Hepatotoxicitatea poate să apară la câteva săptămâni sau mai mult după ultima administrare de temozolomidă.

##### *Tumori maligne*

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancere secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

##### *Terapia antiemetnică*

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ. Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ.

### Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Se recomandă profilaxia antiemetnică înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și este în mod expres recomandată pe durata fazei de monoterapie.

### Pacienți cu glioame maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

### Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, inclusiv pancitopenie prelungită, care poate fi manifestă prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: NAN  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  și număr de trombocite  $\geq 100 \times 10^9/l$ . În Ziua 22 trebuie să se efectueze o numărătoare completă a celulelor sanguine (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal, până în momentul în care NAN  $> 1,5 \times 10^9/l$ , iar numărul de trombocite  $> 100 \times 10^9/l$ . Dacă NAN scade  $< 1,0 \times 10^9/l$  sau numărul de trombocite este  $< 50 \times 10^9/l$ , în cursul oricărui dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  și  $200 \text{ mg/m}^2$ . Doza minimă recomandată este de  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea de TMZ la copii cu vârstă sub 3 ani. Experiența la copii de vîrstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

### Pacienții vîrstnici (> 70 de ani)

Pacienții vîrstnici par să fie supuși unui risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării de TMZ la pacienții vîrstnici.

### Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ sunt sfătuiri să utilizeze metode contraceptive până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea crioconservării spermei înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.6).

### Excipient(ul)

#### *Lactoza*

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### *Sodiu*

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

#### *Temozolomide Teva 20 mg capsule*

#### *Galben-amurg FCF (E110)*

Excipientul galben-amurg FCF (E110) inclus în învelișul capsulelor poate provoca reacții alergice.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Într-un alt studiu de fază 1, administrarea de TMZ asociat cu ranitidină nu a modificat mărimea absorbției temozolomidei sau expunerea la metabolitul activ monometiltriazenoimidazol carboxamidă (MTIC).

Administrarea de TMZ cu alimente a provocat o scădere de 33% a  $C_{max}$  și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC). Deoarece posibilitatea ca modificările  $C_{max}$  să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temozolomide Teva nu trebuie să fie administrat concomitant cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice la populația de pacienți din cadrul studiilor clinice de Fază II, asocierea de dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub> sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Asocierea cu acid valproic a fost urmată de o scădere mică dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, de vreme ce TMZ nu parurge metabolizare hepatică și se leagă de proteinele plasmatice în proporție mică, este puțin probabil ca substanța să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea de TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

#### Copii și adolescenti

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu sunt disponibile date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat 150 mg/m<sup>2</sup> TMZ, au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Temozolomide Teva nu trebuie să fie administrat femeilor gravide. În cazul în care este necesară administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ este excretată în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

##### Femeile aflate la vîrstă fertilă

Femeile aflate la vîrstă fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

##### Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu aceasta sunt sfătuiri să utilizeze metode contraceptive în cursul tratamentului și până la 6 luni de la administrarea ultimei doze și vor fi informați despre posibilitatea criconservării spermei înainte de începerea tratamentului, datorită riscului instalării sterilității ireversibile provocate de tratamentul cu TMZ.

#### **4.7 Efecte asupra capacitateii de a conduce vehicule si de a folosi utilaje**

TMZ are influență mică asupra capacitateii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

##### Experiența clinică cu capsule

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greață, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie. Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3-4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurrent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții sunt prezentate conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravitației.

*Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă*

<b>Infecții și infestări</b>	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită <sup>a</sup> , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie <sup>†</sup> , meningoencefalită herpetică <sup>†</sup> , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitis B <sup>†</sup> , herpes simplex, reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită <sup>b</sup>
<b>Tumori benigne, maligne și nespecificate</b>	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
<b>Tulburări hematologice și limfaticice</b>	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică <sup>†</sup> , pancitopenie, peteșii
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
<b>Tulburări endocrine</b>	
Frecvente:	Sindrom cushingoid <sup>c</sup>
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid

*Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă*

<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmaticice a fosfatazei alcaline
<b>Tulburări psihice</b>	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiență, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatia <sup>d</sup> , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
<b>Tulburări oculare</b>	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere <sup>e</sup> , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Frecvente:	Surditate <sup>f</sup> , vertij, tinnitus, otalgie <sup>g</sup>
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
<b>Tulburări cardiace</b>	
Mai puțin frecvente:	Palpatii
<b>Tulburări vasculare</b>	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie <sup>†</sup> , pneumonită interstitială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vârsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale <sup>h</sup> , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie

*Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă*

<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică <sup>†</sup> , leziuni hepatice, hepatită, colestază, hiperbilirubinemie
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Foarte frecvente:	Eruptie cutanată tranzitorie, alopecia
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudoratie, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemic (DRESS)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
<b>Tulburări ale aparatului genital și sănului</b>	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic <sup>i</sup>
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
<b>Investigații diagnostice</b>	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmatic ale enzimelor hepatice <sup>j</sup> , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatic a gama-glutamiltransferazei
<b>Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate</b>	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică

<sup>b</sup> Include gastroenterită, gastroenterită virală

<sup>c</sup> Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing

<sup>d</sup> Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică

<sup>e</sup> Include tulburări de vedere, tulburări oculare

<sup>f</sup> Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală

<sup>g</sup> Include otalgie, disconfort auricular

<sup>h</sup> Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal

<sup>i</sup> Include edem periferic, umflare a extremităților

<sup>j</sup> Include valori crescute ale testelor funcționale hepatice, creștere a concentrațiilor plasmatic ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatic ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatic ale enzimelor hepatice

<sup>k</sup> Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei

<sup>†</sup> Inclusiv cazuri cu evoluție letală

### Glioblastom multiform nou diagnosticat

#### *Rezultatele de laborator*

A fost observată mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscută ca toxicitate de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent sau a monoterapiei au fost observate anomalii ale neutrofilelor de Grad 3 sau 4 inclusiv evenimente neutropenice la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat anomalii ale trombocitelor de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

### Glioame maligne recurente sau progresive

#### *Rezultatele de laborator*

Trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 au apărut la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau intreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar restabilirea a fost rapidă, de obicei, în una sau două săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări de mielosupresie cumulativă. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul la sângeare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei pot crește riscul la infecții.

#### *Sexul*

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, la 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de neutrofile, iar la 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ( $NAN < 0,5 \times 10^9/l$ ), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ( $< 20 \times 10^9/l$ ), 9% comparativ cu 3%, la femei comparativ cu bărbații, în cazul primei cure de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recădere de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți cu diagnostic recent de glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primei cure de tratament.

#### Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vîrstă 3-18 ani) cu gliom recurrent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurrent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vîrstă sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în Anexa V.

#### **4.9 Supradoxaj**

La pacienți s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m<sup>2</sup> (doză totală pe un ciclu de peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză dar este de

așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecție, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratamentul suportiv.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici, alți agenți alchilanți, codul ATC L01A X03

#### Mecanism de acțiune

Temozolomida este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă (MTIC). Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O<sup>6</sup>, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N<sup>7</sup>. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

#### Eficacitate și siguranță clinică

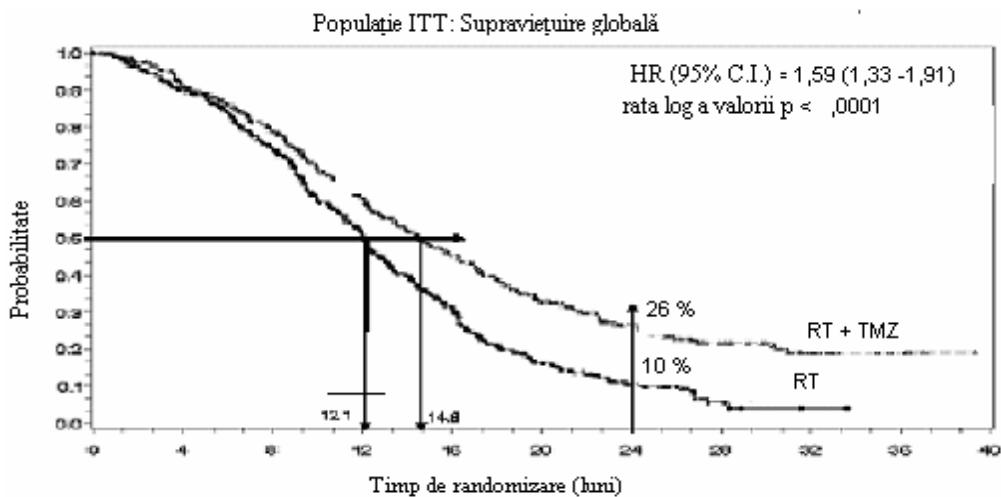
##### Glioblastoame multiforme nou diagnosticate

A fost randomizat un număr total de 573 pacienți, pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitant TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) o dată pe zi, începând cu prima până la ultima zi de RT timp de 42 zile (cu un maximum 49 zile).

Aceasta a fost urmată de TMZ în monoterapie (150 -200 mg/m<sup>2</sup>) în zilele 1 -5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții în brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata perioadei de asociere TMZ + RT.

TMZ a fost administrată ca terapie adjuvantă pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (IÎ 95% pentru RR=1,33 - 1,91) cu un log-rank p<0,0001 în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea de supraviețuire 2 ani sau mai mult (26% vs 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Adăugarea concomitantă a TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistică a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu RT singură (Figura 1).



*Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația intenție de tratament)*

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu stare generală precară (OMS SP=2, n=70), la care supraviețuirea globală și rata de progresie a bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși acești pacienți nu par a avea un risc crescut datorat tratamentului.

#### Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK]  $\geq 70$ ), evolutiv sau recurrent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice cu TMZ administrată oral. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primisera anterior chimioterapie), iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ versus procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primisera anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresie a bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, supraviețuirea medie fără progresia bolii a fost de 2,1 luni, iar supraviețuirea medie globală a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv (RRO) prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ, decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv,  $p = 0,008$  în testul chi<sup>2</sup>), cu o SPB medie de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank  $p = 0,0063$ ). Supraviețuirea medie a fost de 7,34 pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank  $p = 0,33$ ). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în lotul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu lotul tratat cu procarbazină (44%) ( $p = 0,019$  în testul chi<sup>2</sup>). În rândul pacienților care primisera anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK  $\geq 80$ .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 puncte) au fost favorabile în cazul pacienților care au primit TMZ, față de cei cărora li s-a administrat procarbazină. Timpii medii până la progresie au variat între 0,7 - 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ față de procarbazină ( $p = < 0,01 - 0,03$  în testul rank log).

#### Astrocytom anaplastic recurrent

Într-un studiu multicentric, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocytom anaplastic la prima recădere %SPB median la 6 luni a fost de 46%. SPB mediu a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii

generale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) n=162. La 43 pacienți s-a raportat boală stabilă. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente în populația ITT, a fost de 44%, cu o mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie. Pentru populația evaluată histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

### Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârstă 3-18 ani) cu gliom de trunchi cerebral recurrent sau astrocitom de grad înalt recurrent, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

### **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

La pH fiziologic TMZ este hidrolizat spontan, în principal în metaboliți activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediu în biosintезa purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilarii ADN, în principal la pozițiile O<sup>6</sup> și N<sup>7</sup> ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. In vivo, t<sub>1/2</sub> al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

### Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatici maxime la numai 20 minute după administrarea dozei (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu <sup>14</sup>C, excreția fecală medie a <sup>14</sup>C într-o perioadă de 7 zile postadministrare a fost de 0,8%, indicând absorbție completă.

### Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatici (10% până la 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele legate în proporție mare de proteinele plasmatici.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică (t<sub>1/2</sub>) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a <sup>14</sup>C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește nemodificată în urina din 24 de ore, iar restul se elimină ca acid temozolomidic, 5-aminoimidazol-4carboxamid (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați. Concentrațiile plasmatici cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

### Grupe speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ la grupe de populații speciale de pacienți a evidențiat că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vîrstă, funcție renală sau fumat. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatici la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară spre moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii decât la adulți; totuși, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m<sup>2</sup> și pe ciclu atât la copii, cât și la adulți.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul digestiv iar, la doze mari, care au fost letale la 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția evenimentelor adverse asupra aparatului de reproducere la masculi și a celor care provoacă degenerescență retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile numărului de leucocite și trombocite determinate de doza de medicament par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o serie de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la inițierea tratamentului. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale Limfocitelor din Sângele Uman Periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipientilor**

#### *Conținutul capsulei*

Lactoză

Amidonglicolat de sodiu tip A

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Acid tartric

Acid stearic

#### *Învelișul capsulei*

Gelatină

Dioxid de titan (E171)

#### *Temozolomide Teva 5 mg capsule*

#### *Cerneala de inscripționare*

Shellac

Propilenglicol

Dioxid de titan (E171)

Oxid galben de fer (E172)

Indigotină (carmin indigo E132)

#### *Temozolomide Teva 20 mg capsule*

#### *Cerneala de inscripționare*

Shellac

Propilenglicol  
Dioxid de titan (E171)  
Galben-amurg FCF (E110)

#### Temozolomide Teva 100 mg capsule

##### Cerneala de insriptionare

Shellac  
Propilenglicol  
Oxid roșu de fer (E172)  
Oxid galben de fer (E172)  
Dioxid de titan (E171)

#### Temozolomide Teva 140 mg capsule

##### Cerneala de insriptionare

Shellac  
Propilenglicol  
Indigotină (carmin indigo E132)

#### Temozolomide Teva 180 mg capsule

##### Cerneala de insriptionare

Shellac  
Propilenglicol  
Oxid roșu de fer (E172)

#### Temozolomide Teva 250 mg capsule

##### Cerneala de insriptionare

Shellac  
Oxid negru de fer (E172)  
Propilenglicol  
Hidroxid de amoniu (E527)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra în ambalajul original.  
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din sticlă brună, cu capac alb cu filet din polipropilenă, securizat pentru copii, cu sigiliu de siguranță din polipropilenă, conținând 5 sau 20 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimele de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea sau mucoasele. Dacă Temozolomide Teva vine în contact cu tegumentul sau mucoasele zona trebuie spălată imediat și din abundență cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuți să țină capsulele departe de vederea și îndemâna copiilor, de preferință într-un dulap închis. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/09/606/001-012

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 28 ianuarie 2010  
Data ultimei reînnoiri: 26 august 2014

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

NerPharMa S.r.l.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Italia

Pharmachemie BV.  
Swensweg 5,  
2031 GA Haarlem  
Olanda

TEVA Santé SA  
Rue Bellocier,  
89100 Sens  
Franța

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustaufer Straße 378  
93055 Regensburg  
Germany

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Kraków  
Polonia

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa producătorului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

### **• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

La momentul acordării autorizației de punere pe piață, nu este necesară depunerea RPAS pentru acest medicament. Deținătorul autorizației de punere pe piață depune însă pentru acest medicament RPAS dacă medicamentul este inclus în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

### **• Planul de management al riscului (PMR)**

Nu este cazul.

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

**A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomide Teva 5 mg capsule  
temozolomidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține temozolomidă 5 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

5 capsule  
20 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNĂ COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor, de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****Citotoxic.**

Nu deschideți, spargeti sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original.  
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

EU/1/09/606/001 5 capsule  
EU/1/09/606/002 20 capsule

**13. SERIA DE FABRICАȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temozolomide Teva 5 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomide Teva 20 mg capsule  
temozolomidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține temozolomidă 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și colorant galben-amurg FCT (E110). A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

5 capsule  
20 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNĂ COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor, de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****Citotoxic.**

Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. Dacă o capsulă este deteriorată, evitați contactul conținutului ei cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.  
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

EU/1/09/606/003 5 capsule  
EU/1/09/606/004 20 capsule

**13. SERIA DE FABRICАȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temozolomide Teva 20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomide Teva 100 mg capsule  
temozolomidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține temozolomidă 100 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

5 capsule  
20 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNĂ COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor, de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****Citotoxic.**

Nu deschideți, spargeti sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original.  
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

EU/1/09/606/005 5 capsule  
EU/1/09/606/006 20 capsule

**13. SERIA DE FABRICАȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temozolomide Teva 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomide Teva 140 mg capsule  
temozolomidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține temozolomidă 140 mg

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

5 capsule  
20 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNĂ COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor, de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****Citotoxic.**

Nu deschideți, spargeti sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original.  
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

EU/1/09/606/007 5 capsule  
EU/1/09/606/008 20 capsule

**13. SERIA DE FABRICАȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temozolomide Teva 140 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomide Teva 180 mg capsule  
temozolomidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține temozolomidă 180 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

5 capsule  
20 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNĂ COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****Citotoxic.**

Nu deschideți, spargeti sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original.  
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

EU/1/09/606/009 5 capsule  
EU/1/09/606/010 20 capsule

**13. SERIA DE FABRICАȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temozolomide Teva 180 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR****CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomide Teva 250 mg capsule  
temozolomidă

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține temozolomidă 250 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

5 capsule  
20 capsule

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.  
Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNĂ COPIILOR**

A nu se lăsa la vedere și îndemâna copiilor, de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****Citotoxic.**

Nu deschideți, spargeti sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii conținute în capsulă cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra în ambalajul original.  
A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

EU/1/09/606/011 5 capsule  
EU/1/09/606/012 20 capsule

**13. SERIA DE FABRICАȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Temozolomide Teva 250 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**ETICHETA PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Temozolomide Teva 5 mg capsule

temozolomidă

Orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICATIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 capsule

20 capsule

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**ETICHETA PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Temozolomide Teva 20 mg capsule  
temozolomidă  
Orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICАȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 capsule  
20 capsule

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**ETICHETA PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Temozolomide Teva 100 mg capsule

temozolomidă

Orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICATIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 capsule

20 capsule

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**ETICHETA PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Temozolomide Teva 140 mg capsule

temozolomidă

Orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICATIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 capsule

20 capsule

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**ETICHETA PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Temozolomide Teva 180 mg capsule

temozolomidă

Orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICATIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 capsule

20 capsule

**6. ALTE INFORMAȚII**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**ETICHETA PENTRU FLACON**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Temozolomide Teva 250 mg capsule

temozolomidă

Orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICATIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

5 capsule

20 capsule

**6. ALTE INFORMAȚII**

## **B. PROSPECTUL**

## **Prospect: Informații pentru utilizator**

**Temozolomide Teva 5 mg capsule  
Temozolomide Teva 20 mg capsule  
Temozolomide Teva 100 mg capsule  
Temozolomide Teva 140 mg capsule  
Temozolomide Teva 180 mg capsule  
Temozolomide Teva 250 mg capsule**

temozolomidă

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitați.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Temozolomide Teva și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Temozolomide Teva
3. Cum să luați Temozolomide Teva
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Temozolomide Teva
6. Conținutul ambalajului și alte informații

### **1. Ce este Temozolomide Teva și pentru ce se utilizează**

Temozolomide Teva conține un medicament denumit temozolomidă. Acest medicament este o substanță antitumorala.

Temozolomide Teva este utilizat pentru tratamentul formelor specifice de tumorii cerebrale:

- la adulții cu glioblastom multiform nou diagnosticat. Temozolomide Teva este utilizat inițial în asociere cu radioterapia (faza de administrare concomitantă a tratamentului) și ulterior ca monoterapie (faza de monoterapie a tratamentului).
- la copiii și adolescenții cu vîrstă de 3 ani și peste și la pacienții adulții cu glioame maligne, cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic. Temozolomide Teva este utilizat în aceste tumorii, dacă au recidivat sau au progresat după terapia standard.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Temozolomide Teva**

#### **Nu luați Temozolomide Teva**

- dacă sunteți alergic la temozolomidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la punctul 6).
- dacă ați prezentat reacții alergice la dacarbazină (un medicament anticanceros uneori denumit DTIC). Semnele de reacție alergică includ senzație de mâncărime a pielii, senzație de lipsă de aer sau respirație ţuierătoare, umflarea feței, buzelor, limbii sau gâtului.
- dacă numărul anumitor tipuri de celule sanguine este redus sever (mielosupresie) cum ar fi numărul celulelor albe și al trombocitelor. Aceste celule sanguine sunt importante în lupta împotriva infecțiilor și pentru coagularea normală a sângeului. Înainte de începerea tratamentului,

medicul dumneavastră vă va efectua teste de sânge pentru a fi sigur că aveți un număr suficient din aceste celule.

### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Temozolomide Teva, adresați-vă medicului dumneavastră, farmacistului sau asistentei medicale,

- deoarece trebuie să fiți supravegheat îndeaproape pentru a detecta apariția unei forme severe de infecție a plămânilor denumită pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). Dacă sunteți un pacient recent diagnosticat (cu glioblastom multiform) este posibil să primiți Temozolomide Teva în regimul terapeutic de 42 zile, în asociere cu radioterapie. În acest caz, medicul dumneavastră vă va prescrie și medicamente pentru prevenirea apariției acestei forme de pneumonie (PPC).
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitis B. Acest lucru se datorează faptului că Temozolomida Teva poate determina ca hepatitisă B să devină din nou activă, în unele cazuri putând fi letală. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru identificarea semnelor acestei infecții.
- dacă aveți număr scăzut de celule roșii în sânge (anemie), de globule albe și trombocite sau aveți tulburări de coagulare sanguină înaintea inițierii sau în timpul tratamentului. Medicul dumneavastră poate decide să vă reducă doza de medicament, să îintrerupă, să opreasă sau să schimbe tratamentul. De asemenea, puteți avea nevoie de un alt tratament. În unele cazuri, poate fi necesară îintreruperea definitivă a tratamentului cu Temozolomide Teva. Pentru urmărirea reacțiilor adverse ale Temozolomide Teva asupra celulelor sanguine, vi se vor efectua frecvent teste sanguine în timpul tratamentului.
- deoarece este posibil să aveți un risc mic de alte modificări ale celulelor săngelui, inclusiv leucemie.
- dacă aveți greață (senzație de rău la stomac) și/sau vărsături care sunt frecvent asociate cu administrarea Temozolomide Teva (vezi punctul 4), medicul vă poate prescrie un medicament (un antiemetic) pentru a vă ajuta să preveniți vărsăturile. Dacă vărsați frecvent înaintea sau în timpul tratamentului cereți sfatul medicului dumneavastră cu privire la momentul cel mai potrivit pentru administrarea Temozolomide Teva pentru a preveni vărsăturile. Dacă vărsați după ce ați administrat o doză, nu luați o a doua doză de Temozolomide Teva în aceeași zi.
- dacă faceți febră sau apar semnele unei infecții, luați legătura de urgență cu medicul dumneavastră.
- dacă aveți vîrstă mai mare de 70 de ani, puteți fi mai predispuși la infecții, lovituri sau sângerări.
- dacă aveți probleme hepatice sau renale, poate fi necesar să vi se modifice doza de Temozolomide Teva.

### **Copii și adolescenți**

Nu administrați acest medicament copiilor cu vîrstă mai mică de 3 ani deoarece nu a fost încă studiat. Există informație limitată în cazul pacienților cu vîrstă mai mare de 3 ani care au primit Temozolomide Teva.

### **Temozolomide Teva împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

### **Sarcina, alăptarea și fertilitatea**

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece nu trebuie să urmați tratament cu Temozolomide Teva în timpul sarcinii decât dacă acesta este clar recomandat de către medicul dumneavastră.

**Atât femeile, cât și bărbații** trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Temozolomide Teva (vezi, de asemenea, mai jos,, „Fertilitatea masculină”).

Trebuie să opriți alăptarea în timp ce utilizați Temozolomide Teva.

## **Fertilitatea masculină**

Temozolomide Teva poate determina infertilitate permanentă. Pacienții bărbați trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă și sunt sfătuiri să nu conceapă un copil timp de până la 6 luni după întreruperea definitivă a tratamentului. Se recomandă consiliere medicală cu privire la posibilitatea conservării spermei înainte de începerea tratamentului.

## **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Temozolomide Teva vă poate face să vă simțiți obosit/ă sau somnolent/ă. În acest caz, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje până când nu observați cum vă afectează acest medicament (vezi punctul 4).

## **Temozolomide Teva conține lactoză.**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, contactați-l înainte de a lua acest medicament.

## **Temozolomide Teva conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per capsulă, adică practic „nu conține sodiu”.

## **Temozolomide Teva 20 mg capsule conține galben amurg FCF (E110)**

Excipientul galben amurg FCF (E110) inclus în învelișul capsulei de Temozolomide Teva 20 mg poate provoca reacții alergice.

### **3. Cum să luați Temozolomide Teva**

Luați întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Doza și durata tratamentului

Medicul decide doza de Temozolomide Teva. Aceasta este stabilită în funcție de dimensiunea (înălțimea și greutatea) dumneavoastră corporală, dacă aveți o tumoră care a recidivat și de eventuala chimioterapie la care ați fost supus anterior. Pentru a evita sau a controla simptomele de greață și vărsăturile, medicul vă poate recomanda administrarea unor alte medicamente (antiemetice) înainte și/sau după administrarea de Temozolomide Teva.

#### Pacienți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Dacă sunteți un pacient nou diagnosticat, tratamentul se va efectua în 2 faze:

- inițial tratamentul concomitant cu radioterapie (faza de administrare concomitantă)
- urmată de tratamentul doar cu Temozolomide Teva (faza de monoterapie)

În timpul fazei de administrare concomitantă, medicul dumneavoastră vă va prescrie la începerea tratamentului o doză de Temozolomide Teva de  $75 \text{ mg/m}^2$  (doza normală). Veți lua această doză în fiecare zi timp de 42 zile (până la 49 zile) în asociere cu radioterapie. În funcție de numărul celulelor dumneavoastră sanguine și de cum tolerați medicamentul pe perioada fazei de administrare concomitantă, administrarea dozei de Temozolomide Teva poate fi amânată sau întreruptă definitiv.

În momentul finalizării radioterapiei, se întrerupe tratamentul timp de 4 săptămâni, pentru a permite organismului dumneavoastră să se refacă.

Apoi veți începe faza de monoterapie.

În timpul fazei de monoterapie, doza și modul în care veți lua Temozolomide Teva în aceasta fază vor fi diferite. Medicul vă va stabili doza exactă de medicament. Vor fi până la 6 perioade (cicluri) de tratament. Fiecare durează 28 zile. Veți începe cu o nouă doză doar de Temozolomide Teva o dată pe zi, pentru primele 5 zile («zilele de administrare») ale fiecărui ciclu. Prima doză va fi de  $150 \text{ mg/m}^2$ .

Apoi, urmează 23 de zile în care nu veți lua Temozolomide Teva. Astfel, în total sunt 28 de zile într-un ciclu de tratament. După ziua 28 va începe următorul ciclu. Veți lua din nou Temozolomide Teva o dată pe zi, timp de 5 zile, urmate de 23 zile fără Temozolomide Teva. În funcție de numărul celulelor sanguine și cum tolerați acest medicament, pe perioada fiecărui ciclu de tratament, administrarea de Temozolomide Teva poate fi modificată, amânată sau întreruptă definitiv.

Pacienți cu tumori care au recidivat sau au progresat (gliome maligne cum ar fi glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic) și care primesc doar Temozolomide Teva:

Un ciclu de tratament cu Temozolomide Teva durează 28 zile.

Veți lua doar Temozolomide Teva o dată pe zi, în primele 5 zile. Această doză zilnică depinde de efectuarea anterioară sau nu a tratamentului chimioterapic.

Dacă nu ați fost tratat anterior cu chimioterapice, prima doza de Temozolomide Teva administrată va fi de  $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ , o dată pe zi, pentru primele 5 zile. Dacă ați fost tratat anterior cu chimioterapie, veți începe cu o doză de Temozolomide Teva de  $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ , o dată pe zi, pentru primele 5 zile ale ciclului. Apoi, urmează 23 de zile în care nu veți lua Temozolomide Teva. Astfel, în total sunt 28 de zile într-un ciclu de tratament.

După ziua 28, va începe următorul ciclu de tratament. Veți primi din nou Temozolomide Teva o dată pe zi timp de 5 zile, urmate de 23 de zile fără Temozolomide Teva.

Înainte de începerea unui nou ciclu de tratament vi se vor efectua teste de sânge pentru a vedea dacă este necesară ajustarea dozei de Temozolomide Teva. În funcție de rezultatele testelor sanguine, medicul dumneavoastră poate modifica doza pentru următorul ciclu.

Cum să luați Temozolomide Teva

Luați doza de Temozolomide Teva prescrisă, o dată pe zi, de preferat în același moment al zilei.

Doza se administrează pe nemâncate; de exemplu, cu cel puțin o oră înainte de micul dejun. Înghițiți capsula (capsulele) întregi, cu un pahar de apă. Nu deschideți, nu sfărâmați și nu mestecați capsulele. Dacă o capsulă este deteriorată, evitați contactul pulberii cu pielea, ochii sau nasul. Dacă, în mod accidental, pulberea intră în contact cu ochii sau cavitatea nazală, spălați zona respectivă cu jet de apă.

În funcție de doza prescrisă, s-ar putea să trebuiască să luați mai mult de o capsulă o dată, eventual cu concentrații diferite (conținutul de substanță activă, în mg). Culoarea și marcajul capsulei diferă pentru fiecare concentrație (vedeți tabelul de mai jos).

Concentrația	Culoarea/marcajul
Temozolomide Teva 5 mg	inscripționată cu cerneală verde, cu două dungi pe capac și „T 5 mg” pe corp
Temozolomide Teva 20 mg	inscripționată cu cerneală portocalie, cu două dungi pe capac și „T 20 mg” pe corp
Temozolomide Teva 100 mg	inscripționată cu cerneală roz, cu două dungi pe capac și „T 100 mg” pe corp
Temozolomide Teva 140 mg	inscripționată cu cerneală albastră, cu două dungi pe capac și „T 140 mg” pe corp
Temozolomide Teva 180 mg	inscripționată cu cerneală roșie, cu două dungi pe capac și „T 180 mg” pe corp
Temozolomide Teva 250 mg	inscripționată cu cerneală neagră, cu două dungi pe capac și „T 250 mg” pe corp

Trebuie să vă asigurați că înțelegeți pe deplin și vă amintiți următoarele:

- câte capsule trebuie să luați în fiecare zi de administrare. Solicitați medicului dumneavoastră sau farmacistului să vă scrie numărul de capsule (inclusiv culoarea acestora).
  - știți exact care sunt zilele dumneavoastră de administrare.
- Verificați doza cu medicul dumneavoastră de fiecare dată când începeți un nou ciclu de tratament deoarece doza poate fi diferită de ciclul precedent.

Luați întotdeauna Temozolomide Teva exact aşa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Este foarte important să întrebați medicul dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur. Greșelile în modul de administrare a acestui medicament pot avea consecințe grave asupra stării dumneavoastră de sănătate.

#### **Dacă luați mai mult decât trebuie din Temozolomide Teva**

Dacă, în mod accidental, luați mai multe capsule de Temozolomide Teva decât v-au fost recomandate, informați imediat medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală.

#### **Dacă uitați să luați Temozolomide Teva**

Luați doza omisă cât mai curând posibil în aceeași zi. Dacă trece o zi întreagă fără să luați medicamentul, informați medicul dumneavoastră. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă să procedați astfel.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

#### **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

##### **Anunțați-vă de urgență medicul dacă prezentați oricare dintre următoarele:**

- reacții alergice (de hipersensibilitate) severe (urticarie, respirație ţuierătoare sau alte dificultăți de respirație),
- sângerări necontrolate,
- convulsii,
- febră,
- frisoane,
- durere de cap severă, persistentă.

Tratamentul cu Temozolomide Teva poate determina o scădere a numărului anumitor tipuri de celule din sânge. Acest fapt poate determina o tendință crescută de apariție a vânătăilor sau a sângerării, a anemiei (un număr redus de celule roșii în sânge), a febrei și a rezistenței scăzute la infecții. Reducerea numărului celulelor sanguine este de obicei de scurtă durată. În unele cazuri poate fi prelungită, putând duce la o formă severă de anemie (anemie aplastică). Medicul vă va urmări în mod regulat starea de sănătate prin efectuarea unor teste sanguine și va decide dacă aveți nevoie de un tratament specific. În unele cazuri, doza de Temozolomide Teva va fi redusă sau se va întrerupe definitiv administrarea sa.

Alte reacții adverse care au fost raportate sunt enumerate mai jos:

##### **Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane) sunt:**

- pierdere a poftei de mâncare, dificultate de a vorbi, dureri de cap
- vărsături, grija, diaree, constipație
- erupție trecătoare pe piele, cădere a părului
- oboseală

##### **Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane) sunt:**

- infecții, infecții bucale, infecții ale plăgilor

- reducere a numărului de celule sanguine (neutropenie, limfopenie, trombocitopenie)
- reacție alergică
- creștere a valorilor zahărului din sânge
- tulburări de memorie, depresie, anxietate, confuzie, imposibilitate de a adormi sau de a menține somnul
- tulburări de coordonare și de echilibru
- dificultate de concentrare, modificare a statusului mental sau a stării de alertă, uitare
- amețeală, diminuare a sensibilității, senzație de furnicături, tremurături, modificări de percepție a gustului
- pierdere parțială a vederii, tulburări de vedere, vedere dublă, uscăciune sau durere la nivelul ochilor
- surditate, zgomote în urechi, durere la nivelul urechii
- cheag de sânge la nivelul plămânlui sau picioarelor, hipertensiune arterială
- pneumonie, dificultăți de respirație, bronșită, tuse, inflamație a sinusurilor
- dureri la nivelul stomacului sau abdomenului, senzație de arsură în capul pieptului, dificultate la înghițire
- piele uscată, mâncărime
- leziuni musculare, slăbiciune musculară, dureri musculare
- dureri articulare, dureri de spate
- urinare frecventă, dificultate în reținerea urinii
- febră, simptome asemănătoare gripei, durere, stare de rău, răceală sau gripă
- retenție de lichid, umflare a picioarelor
- creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepaticе
- scădere în greutate, creștere în greutate
- leziuni determinate de radioterapie

**Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane) sunt:**

- infecții cerebrale (meningoencefalită herpetică), inclusiv cazuri letale
- infecții noi sau reactivate cu citomegalovirus
- infecții reactivate cu virus hepatitis B
- cancer secundar, inclusiv leucemie
- reducere a numărului de celule sanguine (pancitopenie, anemie, leucopenie)
- pete roșii sub piele
- diabet insipid (simptomele includ eliminare crescută de urină și senzație de sete), scădere a concentrației de potasiu din sânge
- tulburări ale dispoziției, halucinații
- paralizie parțială, modificări de percepție a mirosurilor
- tulburări de auz, infecții ale urechii medii
- palpității (când se pot simți bătaile inimii), bufeuri
- umflare a stomacului, dificultate de a controla mișcările intestinului, hemoroizi, uscăciune a gurii
- hepatită și leziuni la nivelul ficatului (inclusiv insuficiență hepatică letală), colestană, creștere a concentrației de bilirubină din sânge
- vezicule pe corp sau la nivelul cavității bucale, descuamare a pielii, erupție la nivelul pielii, înroșire dureroasă a pielii, erupții severe cu umflături ale pielii (inclusiv la nivelul palmelor și tălpilor)
- creștere a sensibilității la lumina solară, urticarie (bășici), transpirație abundantă, modificare a culorii pielii
- dificultate în urinare
- sângerare vaginală, iritație vaginală, menstreu absent sau abundent, durere la nivelul sănilor, impotență sexuală
- tremurături, umflare a fetei, decolorare a limbii, sete, suferințe dentare

**Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa

cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Temozolomide Teva

Nu lăsați acest medicament la vedere și îndemâna copiilor, de preferință în dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în ambalajul original.

A nu se păstra la temperaturi peste 30°C.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Anunțați farmacistului dacă observați orice modificări în aspectul capsulelor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Temozolomide Teva

Substanța activă este temozolomida.

*Temozolomide Teva 5 mg capsule:* Fiecare capsulă conține temozolomidă 5 mg.

*Temozolomide Teva 20 mg capsule:* Fiecare capsulă conține temozolomidă 20 mg.

*Temozolomide Teva 100 mg capsule:* Fiecare capsulă conține temozolomidă 100 mg.

*Temozolomide Teva 140 mg capsule:* Fiecare capsulă conține temozolomidă 140 mg.

*Temozolomide Teva 180 mg capsule:* Fiecare capsulă conține temozolomidă 180 mg.

*Temozolomide Teva 250 mg capsule:* Fiecare capsulă conține temozolomidă 250 mg.

Celelalte componente sunt:

#### conținutul capsulei:

lactoză, dioxid de siliciu coloidal anhidru, amidonglicolat de sodiu tip A, acid tartric, acid stearic.  
(vezi punctul 2 „Temozolomide Teva conține lactoză”).

#### învelișul capsulei:

*Temozolomide Teva 5 mg capsule (inclusiv cerneala de inscripționare):* gelatină, dioxid de titan (E171), shellac, propilenglicol, indigo carmin lac de aluminiu (E132), oxid galben de fer (E172)

*Temozolomide Teva 20 mg capsule (inclusiv cerneala de inscripționare):* gelatină, dioxid de titan (E171), shellac, propilenglicol, colorant galben-amurg FCF lac de aluminiu (E110).

*Temozolomide Teva 100 mg capsule (inclusiv cerneala de inscripționare):* gelatină, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), shellac, propilenglicol și oxid galben de fer (E172)

*Temozolomide Teva 140 mg capsule (inclusiv cerneala de inscripționare):* gelatină, dioxid de titan (E171), shellac, propilenglicol, indigo carmin lac de aluminiu (E132).

*Temozolomide Teva 180 mg capsule (inclusiv cerneala de inscripționare):* gelatină, dioxid de titan (E171), shellac, propilenglicol, oxid roșu de fer (E172).

*Temozolomide Teva 250 mg capsule (inclusiv cerneala de inscripționare):* gelatină, dioxid de titan (E171), shellac, propilenglicol, oxid negru de fer (E172), hidroxid de amoniu (E527).

## **Cum arată Temozolomide Teva și conținutul ambalajului**

*Capsulele de Temozolomide Teva 5 mg* sunt alcătuite dintr-un corp și un capac opace, albe, inscripționate cu cerneală verde, cu două dungi verde pe capac și „T 5 mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 16 mm.

*Capsulele de Temozolomide Teva 20 mg* sunt alcătuite dintr-un corp și un capac opace, albe, inscripționate cu cerneală portocalie cu două dungi pe capac și „T 20 mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 18 mm.

*Capsulele de Temozolomide Teva 100 mg* sunt alcătuite dintr-un corp și un capac opace, albe, inscripționate cu cerneală roz cu două dungi pe capac și „T 100 mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 19,5 mm.

*Capsulele de Temozolomide Teva 140 mg* sunt alcătuite dintr-un corp și un capac opace, albe, inscripționate cu cerneală albastră cu două dungi pe capac și „T 140 mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 22 mm.

*Capsulele de Temozolomide Teva 180 mg* sunt alcătuite dintr-un corp și un capac opace, albe, inscripționate cu cerneală roșie cu două dungi pe capac și „T 180 mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 22 mm.

*Capsulele de Temozolomide Teva 250 mg* sunt alcătuite dintr-un corp și un capac opace, albe, inscripționate cu cerneală neagră cu două dungi pe capac și „T 250 mg” pe corp. Fiecare capsulă are o lungime de aproximativ 22 mm.

Capsulele sunt disponibile în flacoane din sticlă brună care conțin 5 sau 20 capsule.

Este posibil ca nu toate mărurile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031GA Haarlem  
Olanda

**Producătorul**  
NerPharMa S.r.l.  
Viale Pasteur, 10  
20014 Nerviano (MI)  
Italia

Pharmachemie B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Olanda

Haupt Pharma Amareg GmbH  
Donaustaufer Straße 378  
93055 Regensburg  
Germany

Teva Operations Poland Sp. z o.o.  
ul. Mogilska 80,  
31-546 Kraków  
Polonia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanții locali ai Deținătorului Autorizației de Punere pe Piață :

**België/Belgique/Belgien**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Tél/Tel: +32 38207373

**България**

Актавис ЕАД  
Тел: +359 24899585

**Česká republika**

Teva Pharmaceuticals CR, s.r.o.  
Tel: +420 251007111

**Danmark**

Teva Denmark A/S  
Tlf: +45 44985511

**Deutschland**

TEVA GmbH  
Tel: +49 73140208

**Eesti**

UAB Teva Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 6610801

**Ελλάδα**

Specifar A.B.E.E.  
Τηλ: +30 2118805000

**España**

Teva Pharma, S.L.U.  
Tel: +34 913873280

**France**

Teva Santé  
Tél: +33 155917800

**Hrvatska**

Pliva Hrvatska d.o.o.  
Tel: + 385 13720000

**Ireland**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
Tel: +353 19127700

**Ísland**

Teva Finland Oy  
Finnland  
Sími: +358 201805900

**Italia**

Teva Italia S.r.l.  
Tel: +39 028917981

**Lietuva**

UAB Teva Baltics  
Tel: +370 52660203

**Luxembourg/Luxemburg**

Teva Pharma Belgium N.V./S.A./AG  
Belgique/Belgien  
Tél/Tel: +32 38207373

**Magyarország**

Teva Gyógyszergyár Zrt.  
Tel: +36 12886400

**Malta**

Teva Pharmaceuticals Ireland  
L-Irlanda  
Tel: +353 19127700

**Nederland**

Teva Nederland B.V.  
Tel: +31 8000228400

**Norge**

Teva Norway AS  
Tlf: +47 66775590

**Österreich**

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH  
Tel: +43 1970070

**Polska**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 223459300

**Portugal**

Teva Pharma - Produtos Farmacêuticos,  
Lda.  
Tel: +351 214767550

**România**

Teva Pharmaceuticals S.R.L.  
Tel: +40 212306524

**Slovenija**

Pliva Ljubljana d.o.o.  
Tel: +386 15890390

**Slovenská republika**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 257267911

**Suomi/Finland**

Teva Finland Oy  
Puh/Tel: +358 201805900

**Kύπρος**  
Specifar A.B.E.E.  
Ελλάδα  
Τηλ: +30 2118805000

**Sverige**  
Teva Sweden AB  
Tel: +46 42121100

**Latvija**  
UAB Teva Baltics filiāle Latvijā  
Tel: +371 67323666

**United Kingdom**  
Teva UK Limited  
Tel: +44 1977628500

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului <http://www.ema.europa.eu>.