

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 5 mg cápsulas duras EFG
Temozolomida SUN 20 mg cápsulas duras EFG
Temozolomida SUN 100 mg cápsulas duras EFG
Temozolomida SUN 140 mg cápsulas duras EFG
Temozolomida SUN 180 mg cápsulas duras EFG
Temozolomida SUN 250 mg cápsulas duras EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

5 mg cápsulas

Cada cápsula dura contiene 5 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 30,97 mg de lactosa.

20 mg cápsulas

Cada cápsula dura contiene 20 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 18,16 mg de lactosa.

100 mg cápsulas

Cada cápsula dura contiene 100 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 90,801 mg de lactosa.

140 mg cápsulas

Cada cápsula dura contiene 140 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 127,121 mg de lactosa.

180 mg cápsulas

Cada cápsula dura contiene 180 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 163,441 mg de lactosa.

250 mg cápsulas

Cada cápsula dura contiene 250 mg de temozolomida.

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula dura contiene 227,001 mg de lactosa.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

5 mg cápsulas duras (cápsula)

Cápsulas duras de gelatina, con la tapa y el cuerpo de color blanco opaco, impresas con tinta verde. La tapa lleva impreso '890'. El cuerpo lleva impreso '5 mg' y dos rayas.

20 mg cápsulas duras (cápsula)

Cápsulas duras de gelatina, con la tapa y el cuerpo de color blanco opaco, impresas con tinta amarilla. La tapa lleva impreso '891'. El cuerpo lleva impreso '20 mg' y dos rayas.

100 mg cápsulas duras (cápsula)

Cápsulas duras de gelatina, con la tapa y el cuerpo de color blanco opaco, impresas con tinta rosa. La tapa lleva impreso '892'. El cuerpo lleva impreso '100 mg' y dos rayas.

140 mg cápsulas duras (cápsula)

Cápsulas duras de gelatina, con la tapa y el cuerpo de color blanco opaco, impresas con tinta azul. La tapa lleva impreso '929'. El cuerpo lleva impreso '140 mg' y dos rayas.

180 mg cápsulas duras (cápsula)

Cápsulas duras de gelatina, con la tapa y el cuerpo de color blanco opaco, impresas con tinta roja. La tapa lleva impreso '930'. El cuerpo lleva impreso '180 mg' y dos rayas.

250 mg cápsulas duras (cápsula)

Cápsulas duras de gelatina, con la tapa y el cuerpo de color blanco opaco, impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso '893'. El cuerpo lleva impreso '250 mg' y dos rayas.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Temozolomida SUN está indicado en el tratamiento de:

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Puede administrarse terapia antiemética (ver sección 4.4).

Posología

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

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

Fase concomitante

Se administra TMZ a una dosis de 75 mg/m² al día por vía oral durante 42 días como tratamiento

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

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

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

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

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

^a: El tratamiento con TMZ concomitante se puede continuar si se cumplen todas y cada una de las siguientes condiciones:

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

Fase de monoterapia

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

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

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

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

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

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

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

^b: Se suspende TMZ si:

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

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

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

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes con disfunción hepática o renal

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

Pacientes de edad avanzada

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

Forma de administración

Temozolomida SUN se debe administrar en estado de ayuno.

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

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

4.3 Contraindicaciones

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

Hipersensibilidad a la dacarbazina (DTIC).

Mielosupresión grave (ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Infecciones oportunistas y reactivación de infecciones

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

Meningoencefalitis herpética

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

Neumonía por *Pneumocystis jirovecii*

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

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

VHB

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

Hepatotoxicidad

Se han notificado lesiones hepáticas incluyendo insuficiencia hepática mortal en pacientes tratados con TMZ (ver sección 4.8). Se deben determinar los valores basales de la función hepática antes de iniciar el tratamiento. Si fueran anómalos, el médico debe evaluar el beneficio/riesgo antes de iniciar el tratamiento con temozolomida, incluyendo el riesgo potencial de insuficiencia hepática mortal. En pacientes en un ciclo de tratamiento de 42 días, las pruebas se deben repetir en mitad del ciclo. En todos los pacientes, las pruebas de la función hepática se deben repetir después de cada ciclo de tratamiento. El médico debe evaluar el beneficio/riesgo de continuar el tratamiento en pacientes con

anomalías significativas de la función hepática. La toxicidad hepática puede aparecer varias semanas o más, después del último tratamiento con temozolomida.

Neoplasias malignas

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

Terapia antiemética

Las náuseas y los vómitos se asocian muy frecuentemente con TMZ.

Se puede administrar la terapia antiemética antes o después de la administración de TMZ.

Pacientes adultos con glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

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

Pacientes con glioma maligno recurrente o progresivo

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

Parámetros de laboratorio

Los pacientes en tratamiento con TMZ pueden presentar mielosupresión, incluyendo pancitopenia prolongada, que puede derivar en anemia aplásica que, en ciertos casos, puede terminar en fallecimiento. En algunos casos, la exposición a medicamentos concomitantes asociados a la anemia aplásica, tales como carbamazepina, fenitoína y sulfametoxazol/trimetoprima complica la valoración. Antes de la administración, deberán cumplirse los siguientes parámetros de laboratorio: RAN $\geq 1,5 \times 10^9/l$ y recuento de plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$. Deberá practicarse un hemograma completo el Día 22 (21 días después de la primera dosis) o dentro de las 48 horas de dicho día, y una vez a la semana hasta que el RAN sea $> 1,5 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas sea $> 100 \times 10^9/l$. Si el RAN disminuyera a $< 1,0 \times 10^9/l$ o el recuento de plaquetas fuera $< 50 \times 10^9/l$ durante cualquier ciclo, se disminuirá un nivel de dosis en el siguiente ciclo (ver sección 4.2). Los niveles de dosis son de 100 mg/m², 150 mg/m² y 200 mg/m². La dosis más baja recomendada es de 100 mg/m².

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada (> 70 años de edad)

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

Pacientes mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Pacientes varones

Se debe advertir a los hombres que vayan a ser tratados con TMZ que eviten dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento (ver sección 4.6).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

En base a un análisis de la farmacocinética de población observado en ensayos en fase II, la coadministración de dexametasona, proclorperazina, fenitoína, carbamazepina, ondansetrón, antagonistas de los receptores H₂ o fenobarbital no modificó la eliminación de la TMZ. Se asoció la coadministración de ácido valproico con una pequeña pero estadísticamente significativa disminución del aclaramiento de TMZ.

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

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

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos para evitar un embarazo mientras estén en tratamiento con TMZ y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Embarazo

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

Lactancia

Se desconoce si TMZ se excreta en la leche materna; por tanto, debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con TMZ.

Fertilidad masculina

TMZ puede tener efectos genotóxicos. Por lo tanto, los hombres que vayan a ser tratados con ella deben usar medidas anticonceptivas efectivas y se les debe advertir que eviten dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de recibir la última dosis y que busquen asesoramiento sobre crioconservación del esperma antes del tratamiento, dada la posibilidad de infertilidad irreversible debido a la terapia con TMZ.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Experiencia de ensayos clínicos

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

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

Tabla de las reacciones adversas

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

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

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

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Frecuentes:	Neutropenia febril, neutropenia, trombocitopenia, limfopenia, leucopenia, anemia
Poco frecuentes:	Pancitopenia prolongada, anemia aplásica [†] , pancitopenia, petequias
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuentes:	Reacción alérgica
Poco frecuentes:	Anafilaxia
Trastornos endocrinos	
Frecuentes:	Cushingoide ^c
Poco frecuentes:	Diabetes insípida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Muy frecuentes:	Anorexia
Frecuentes:	Hiper glucemia
Poco frecuentes:	Hipocalemia, fosfatasa alcalina elevada
Trastornos psiquiátricos	
Frecuentes:	Agitación, amnesia, depresión, ansiedad, confusión, insomnio
Poco frecuentes:	Trastorno del comportamiento, labilidad emocional, alucinación, apatía
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Convulsiones, hemiparesia, afasia/disfasia, cefalea
Frecuentes:	Ataxia, deterioro del equilibrio, deterioro de la percepción, concentración deteriorada, disminución del nivel de conciencia, mareo, hipoestesia, memoria alterada, trastorno neurológico, neuropatía ^d , parestesia, somnolencia, trastorno del habla, perversión del gusto, temblor
Poco frecuentes:	Estatus epiléptico, hemiplejía, trastorno extrapiramidal, parosmia, anormalidad de la marcha, hiperestesia, alteración sensitiva, coordinación anormal
Trastornos oculares	
Frecuentes:	Hemianopía, visión borrosa, trastorno de la visión ^e , defecto del campo visual, diplopía, dolor ocular
Poco frecuentes:	Agudeza visual disminuida, ojos secos
Trastornos del oído y del laberinto	
Frecuentes:	Sordera ^f , vértigo, acúfenos, dolor de oídos ^g
Poco frecuentes:	Daño del oído, hiperacusia, otitis media
Trastornos cardíacos	
Poco frecuentes:	Palpitación
Trastornos vasculares	
Frecuentes:	Hemorragia, embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, hipertensión
Poco frecuentes:	Hemorragia cerebral, rubefacción, sofocos

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

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

^a Incluye faringitis, faringitis nasofaríngea, faringitis estreptocócica

^b Incluye gastroenteritis, gastroenteritis viral

^c Incluye cushingoide, síndrome de Cushing

- ^d Incluye neuropatía, neuropatía periférica, polineuropatía, neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica
- ^e Incluye discapacidad visual, trastorno ocular
- ^f Incluye sordera, sordera bilateral, sordera neurosensorial, sordera unilateral
- ^g Incluye dolor de oído, molestias en el oído
- ^h Incluye dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, molestias abdominales
- ⁱ Incluye edema periférico, hinchazón periférica
- ^j Incluye aumento de la prueba de función hepática, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de las enzimas hepáticas
- ^k Incluye lesión por radiación, lesión cutánea por radiación
- [†] Incluyen casos con resultados mortales

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

Resultados de laboratorio

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

Glioma maligno recurrente o progresivo

Resultados de laboratorio

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

Género

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

Población pediátrica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

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

Eficacia clínica y seguridad

Glioblastoma multiforme de nuevo diagnóstico

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

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

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

estadísticamente significativa en comparación con la RT sola (Figura 1).

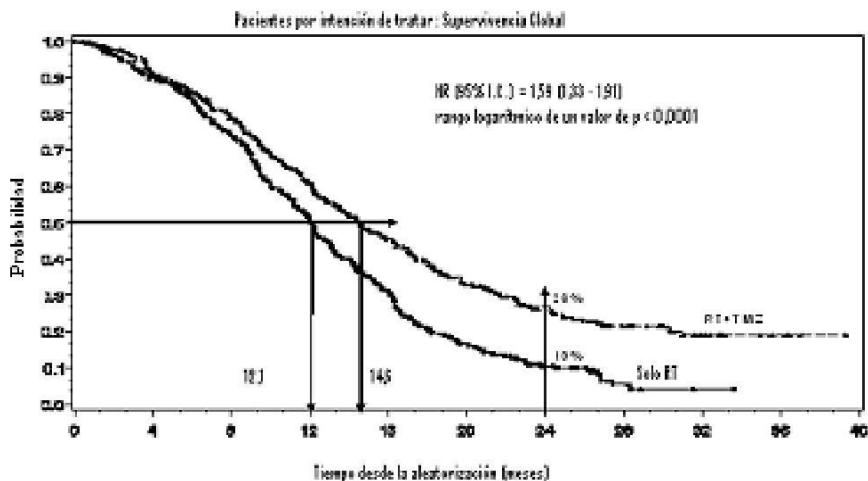


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la supervivencia global (población por intención de tratar)

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

Glioma maligno recurrente o progresivo

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

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

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

Astrocitoma anaplásico recurrente

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

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

Absorción

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

Distribución

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

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

Eliminación

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

Las concentraciones en plasma aumentan de manera relacionada con la dosis. El aclaramiento del

plasma, el volumen de distribución y la vida media son independientes de la dosis.

Poblaciones especiales

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

5 mg cápsulas duras

Contenido de las cápsulas

Lactosa

Almidón glicolato de sodio (Tipo B)

Ácido tartárico

Ácido esteárico

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Laurilsulfato de sodio

Tinta de impresión

Goma laca shellac

Propilenglicol

Óxido de hierro amarillo (E172)
Azul nº 1/Laca de aluminio azul brillante FCF (E133)

20 mg cápsulas duras

Contenido de las cápsulas

Lactosa
Almidón glicolato de sodio (Tipo B)
Ácido tartárico
Ácido esteárico

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Laurilsulfato de sodio

Tinta de impresión

Goma laca shellac
Propilenglicol
Óxido de hierro amarillo (E172)

100 mg cápsulas duras

Contenido de las cápsulas
Lactosa
Almidón glicolato de sodio (Tipo B)
Ácido tartárico
Ácido esteárico

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Laurilsulfato de sodio

Tinta de impresión

Goma laca shellac
Propilenglicol
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)
Dióxido de titanio (E171)

140 mg cápsulas duras

Contenido de las cápsulas
Lactosa
Almidón glicolato de sodio (Tipo B)
Ácido tartárico
Ácido esteárico

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Dióxido de titanio (E171)
Laurilsulfato de sodio

Tinta de impresión

Goma laca shellac
Propilenglicol
Dióxido de titanio (E171)
Azul nº 1/Laca de aluminio azul brillante FCF (E133)

180 mg cápsulas duras

Contenido de las cápsulas

Lactosa

Almidón glicolato de sodio (Tipo B)

Ácido tartárico

Ácido esteárico

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Laurilsulfato de sodio

Tinta de impresión

Goma laca shellac

Propilenglicol

Óxido de hierro rojo (E172)

250 mg cápsulas duras

Contenido de las cápsulas

Lactosa

Almidón glicolato de sodio (Tipo B)

Ácido tartárico

Ácido esteárico

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Dióxido de titanio (E171)

Laurilsulfato de sodio

Tinta de impresión

Goma laca shellac

Propilenglicol

Óxido de hierro negro (E172)

6.2 Incompatibilidades

Noprocede.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters unidosis de aluminio/aluminio consistiendo en una película formada de OPA (poliamida orientada) / aluminio / PVC (Cloruro de Polivinilio) y una lámina de cierre despegable de aluminio con laca termosoldable. Tamaño del lote: los blísters se presentan en cajas con 5 o 20 cápsulas duras.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y otras manipulaciones

Las cápsulas no deben abrirse. Si una cápsula se rompiera, se debe evitar que el contenido en polvo entre en contacto con la piel o las mucosas. Si Temozolomida SUN entra en contacto con la piel o las mucosas, debe lavarse la zona afectada inmediata y meticulosamente con agua y jabón.

Se recomienda a los pacientes que mantengan las cápsulas fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede provocar la muerte en niños.

Cualquier medicamento no utilizado o cualquier material de desecho debe eliminarse de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

5 mg cápsulas duras

EU/1/11/697/013 (5 cápsulas en blíster)
EU/1/11/697/014 (20 cápsulas en blíster)

20 mg cápsulas duras

EU/1/11/697/015 (5 cápsulas en blíster)
EU/1/11/697/016 (20 cápsulas en blíster)

100 mg cápsulas duras

EU/1/11/697/017 (5 cápsulas en blíster)
EU/1/11/697/018 (20 cápsulas en blíster)

140 mg cápsulas duras

EU/1/11/697/019 (5 cápsulas en blíster)
EU/1/11/697/020 (20 cápsulas en blíster)

180 mg cápsulas duras

EU/1/11/697/021 (5 cápsulas en blíster)
EU/1/11/697/022 (20 cápsulas en blíster)

250 mg cápsulas duras

EU/1/11/697/023 (5 cápsulas en blíster)
EU/1/11/697/024 (20 cápsulas en blíster)

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

Fecha de la primera autorización: 13/julio/2011

Fecha de la última renovación: 21/abril/2016

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe BV
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

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

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

No procede.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN (BLÍSTER)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Temozolomida SUN 5 mg cápsulas duras EFG
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 5 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5x1 cápsulas duras
20x1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

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

Citotóxico.

No abra, aplaste ni mastique las cápsulas; tráguelas enteras. Si una cápsula se rompiera, evite el contacto con la piel, los ojos o la nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/697/013 (5 cápsulas duras)
EU/1/11/697/014 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida SUN 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 5 mg cápsulas duras EFG
temozolomida
Vía oral

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de SUN Pharma

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

TIRAR AQUÍ

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN (BLÍSTER)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Temozolomida SUN 20 mg cápsulas duras EFG
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 20 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5x1 cápsulas duras
20x1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

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

Citotóxico.

No abra, aplaste ni mastique las cápsulas; tráguelas enteras. Si una cápsula se rompiera, evite el contacto con la piel, los ojos o la nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/697/015 (5 cápsulas duras)
EU/1/11/697/016 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida SUN 20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 20 mg cápsulas duras EFG
temozolomida
Vía oral

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de SUN Pharma

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

TIRAR AQUÍ

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN (BLÍSTER)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Temozolomida SUN 100 mg cápsulas duras EFG
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 100 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5x1 cápsulas duras
20x1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

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

Citotóxico.

No abra, aplaste ni mastique las cápsulas; tráguelas enteras. Si una cápsula se rompiera, evite el contacto con la piel, los ojos o la nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/697/017 (5 cápsulas duras)
EU/1/11/697/018 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida SUN 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 100 mg cápsulas duras EFG
temozolomida
Vía oral

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de SUN Pharma

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

TIRAR AQUÍ

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN (BLÍSTER)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Temozolomida SUN 140 mg cápsulas duras EFG
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 140 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5x1 cápsulas duras
20x1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

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

Citotóxico.

No abra, aplaste ni mastique las cápsulas; tráguelas enteras. Si una cápsula se rompiera, evite el contacto con la piel, los ojos o la nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/697/019 (5 cápsulas duras)
EU/1/11/697/020 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida SUN 140 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 140 mg cápsulas duras EFG
temozolomida
Vía oral

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de SUN Pharma

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

TIRAR AQUÍ

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN (BLÍSTER)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Temozolomida SUN 180 mg cápsulas duras EFG
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 180 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5x1 cápsulas duras
20x1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

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

Citotóxico.

No abra, aplaste ni mastique las cápsulas; tráguelas enteras. Si una cápsula se rompiera, evite el contacto con la piel, los ojos o la nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/697/021 (5 cápsulas duras)
EU/1/11/697/022 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida SUN 180 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN

NN

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

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 180 mg cápsulas duras EFG
temozolomida
Vía oral

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de SUN Pharma

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

TIRAR AQUÍ

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**CARTÓN (BLÍSTER)****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Temozolomida SUN 250 mg cápsulas duras EFG
temozolomida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula dura contiene 250 mg de temozolomida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

5x1 cápsulas duras
20x1 cápsulas duras

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral.

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

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

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

Citotóxico.

No abra, aplaste ni mastique las cápsulas; tráguelas enteras. Si una cápsula se rompiera, evite el contacto con la piel, los ojos o la nariz.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25°C.

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

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

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/11/697/023 (5 cápsulas duras)
EU/1/11/697/024 (20 cápsulas duras)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Temozolomida SUN 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Temozolomida SUN 250 mg cápsulas duras EFG
temozolomida
Vía oral

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Logotipo de SUN Pharma

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

TIRAR AQUÍ

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Temozolomida SUN 5 mg cápsulas duras EFG
Temozolomida SUN 20 mg cápsulas duras EFG
Temozolomida SUN 100 mg cápsulas duras EFG
Temozolomida SUN 140 mg cápsulas duras EFG
Temozolomida SUN 180 mg cápsulas duras EFG
Temozolomida SUN 250 mg cápsulas duras EFG
temozolomida

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Temozolomida SUN y para qué se utiliza

Temozolomida SUN contiene un medicamento llamado temozolomida. Este medicamento es un agente antitumoral.

La Temozolomida SUN se utiliza para el tratamiento de determinados tipos de tumor cerebral:

- en adultos con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme. La Temozolomida SUN se utiliza al principio en combinación con radioterapia (fase concomitante del tratamiento) y después, por sí sola (fase de monoterapia del tratamiento).
- en niños de 3 años y mayores y adultos con glioma maligno, como el glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico. Temozolomida SUN se utiliza para combatir estos tumores si reaparecen o empeoran después del tratamiento estándar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Temozolomida SUN

No tome Temozolomida SUN

- si es alérgico a temozolomida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha sufrido una reacción alérgica a la dacarbazina (un medicamento contra el cáncer en ocasiones denominado DTIC). Los signos de reacción alérgica incluyen picores, dificultad para respirar o sibilancia, o hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta.
- si el número de ciertos tipos de células sanguíneas, como los glóbulos blancos o plaquetas se reduce considerablemente (conocido como mielosupresión). Estas células de la sangre son

importantes a la hora de combatir la infección y para que se produzca una coagulación sanguínea adecuada. Su médico le realizará un análisis de sangre para asegurarse de que tiene suficiente número de estas células antes de comenzar el tratamiento.

Advertencias y precauciones

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

- ya que se observará de cerca si se produce el desarrollo de una forma grave de infección respiratoria llamada *Pneumocystis jirovecii* (neumonía PCP). Si usted ha sido diagnosticado recientemente glioblastoma multiforme, puede que le receten Temozolomida SUN durante 42 días en combinación con radioterapia. En ese caso, su médico también le recetará un medicamento para ayudarle a evitar este tipo de neumonía (PCP).
 - si ha tenido alguna vez o puede que tenga ahora infección por hepatitis B, ya que Temozolomida SUN podría activar otra vez la hepatitis B, que en algunos casos puede ser mortal. Antes de iniciar el tratamiento, el médico examinará minuciosamente a los pacientes en busca de signos de esta infección.
 - si tiene un recuento bajo de glóbulos rojos (anemia), de glóbulos blancos y plaquetas, o problemas de coagulación de la sangre antes de iniciar el tratamiento, o si estos problemas se desarrollan durante el tratamiento. Se le realizarán análisis de sangre con frecuencia durante el tratamiento para controlar los efectos secundarios de Temozolomida SUN en sus células sanguíneas. Su médico puede decidir reducirle la dosis, interrumpir, suspender o modificar su tratamiento. También puede necesitar otros tratamientos. En algunos casos, puede ser necesario interrumpir el tratamiento con Temozolomida SUN.
 - ya que puede haber un pequeño riesgo de que se produzcan otros cambios en las células sanguíneas, incluyendo leucemia.
 - si tiene náuseas (malestar) o vómitos, efectos secundarios muy comunes de la Temozolomida SUN, (consulte el apartado 4) su médico puede recetarle un medicamento (antiemético) para ayudar a prevenir el vómito.
- Si vomita frecuentemente antes o durante el tratamiento, consulte a su médico cuál es el mejor momento para tomar Temozolomida SUN hasta que los vómitos estén controlados. Si vomita después de tomar el medicamento, no tome una segunda dosis el mismo día.
- si tiene fiebre o síntomas de una infección, póngase en contacto con su médico inmediatamente.
 - si es mayor de 70 años, podría ser más propenso a sufrir infecciones, sangrado o moratones.
 - si tiene problemas de hígado o riñón, puede ser necesario ajustar su dosis de Temozolomida SUN.

Niños y adolescentes

No de este medicamento a niños menores de 3 años, ya que su efecto en esta edad no ha sido estudiado. Se dispone de información limitada en pacientes mayores de 3 años que han tomado Temozolomida SUN.

Otros medicamentos y Temozolomida SUN

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento, ya que no debe recibir tratamiento con Temozolomida SUN durante el embarazo salvo que su médico se lo indique claramente.

Se recomiendan métodos anticonceptivos efectivos en las pacientes que puedan quedarse embarazadas durante el tratamiento con Temozolomida SUN y durante al menos 6 meses después de completar el tratamiento.

Debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Temozolomida SUN.

Fertilidad masculina

Temozolomida SUN puede causar infertilidad permanente. Los pacientes varones deben usar un método anticonceptivo efectivo y no dejar embarazada a su pareja durante al menos 3 meses después de finalizar el tratamiento. Se recomienda consultar acerca de la conservación del esperma antes del tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

Temozolomida SUN puede provocarle cansancio o somnolencia. Si es así, no conduzca ni utilice herramientas o máquinas, ni monte en bicicleta hasta ver cómo le afecta a usted este medicamento (ver sección 4).

Temozolomida SUN contiene lactosa

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

3. Cómo tomar Temozolomida SUN

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

Dosis y duración del tratamiento

Su médico decidirá la dosis de Temozolomida SUN que necesita. La dosis dependerá de su tamaño (altura y peso) y de si usted tiene un tumor recurrente y ha recibido tratamiento con quimioterapia anteriormente.

Puede que le receten otros medicamentos (antieméticos) para tomar antes y/o después de Temozolomida SUN con el fin de prevenir o controlar las náuseas y vómitos.

Pacientes con diagnóstico reciente de glioblastoma multiforme

Si le han diagnosticado recientemente, el tratamiento se realizará en dos fases:

- en primer lugar, tratamiento con radioterapia (fase concomitante)
- seguido de tratamiento con Temozolomida SUN solamente (fase de monoterapia).

Durante la fase concomitante, su médico le recetará una dosis de Temozolomida SUN de 75 mg/m^2 (dosis habitual). Tendrá que tomar esta dosis cada día durante 42 a 49 días en combinación con radioterapia. La dosis de Temozolomida SUN puede reducirse o suspenderse dependiendo de los resultados de los análisis de sangre y de cómo reacciona al medicamento durante la fase concomitante. Una vez que termine la radioterapia, se suspenderá el tratamiento durante 4 semanas. Esto le ayudará a su cuerpo a recuperarse.

A continuación, iniciará la fase de monoterapia.

Durante la fase de monoterapia, la dosis y la forma de tomar Temozolomida SUN pueden variar. Su médico decidirá la dosis exacta que usted necesita. Puede tener que someterse hasta seis períodos de tratamiento (ciclos). Cada ciclo dura 28 días. La primera dosis será de 150 mg/m^2 . Deberá tomar la nueva dosis de Temozolomida SUN una vez al día durante los primeros 5 días ("días de dosificación") de cada ciclo. A continuación, deberá permanecer 23 días sin tomar Temozolomida SUN. Esto supone un ciclo de tratamiento de 28 días.

Después del día 28, se comenzará el próximo ciclo. Deberá volver a tomar Temozolomida SUN una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin tomarla. La dosis de Temozolomida SUN puede ajustarse, reducirse o suspenderse dependiendo de los resultados de los análisis de sangre y de cómo reacciona al medicamento durante cada ciclo de tratamiento.

Pacientes con tumores recurrentes o que hayan empeorado (gliomas malignos, como glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplásico) que sólo toman Temozolomida SUN.

Un ciclo de tratamiento con Temozolomida SUN dura 28 días.

Deberá tomar Temozolomida SUN sólo una vez al día durante los primeros 5 días. Esta dosis diaria dependerá de si ha recibido quimioterapia anteriormente.

Si no ha recibido tratamiento con quimioterapia anteriormente, su primera dosis de Temozolomida SUN será de 200 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días. Si ha recibido tratamiento con quimioterapia anteriormente, su primera dosis de Temozolomida SUN será de 150 mg/m² una vez al día durante los primeros 5 días. A continuación, deberá permanecer 23 días sin tomar Temozolomida SUN. Esto supone un ciclo de tratamiento de 28 días.

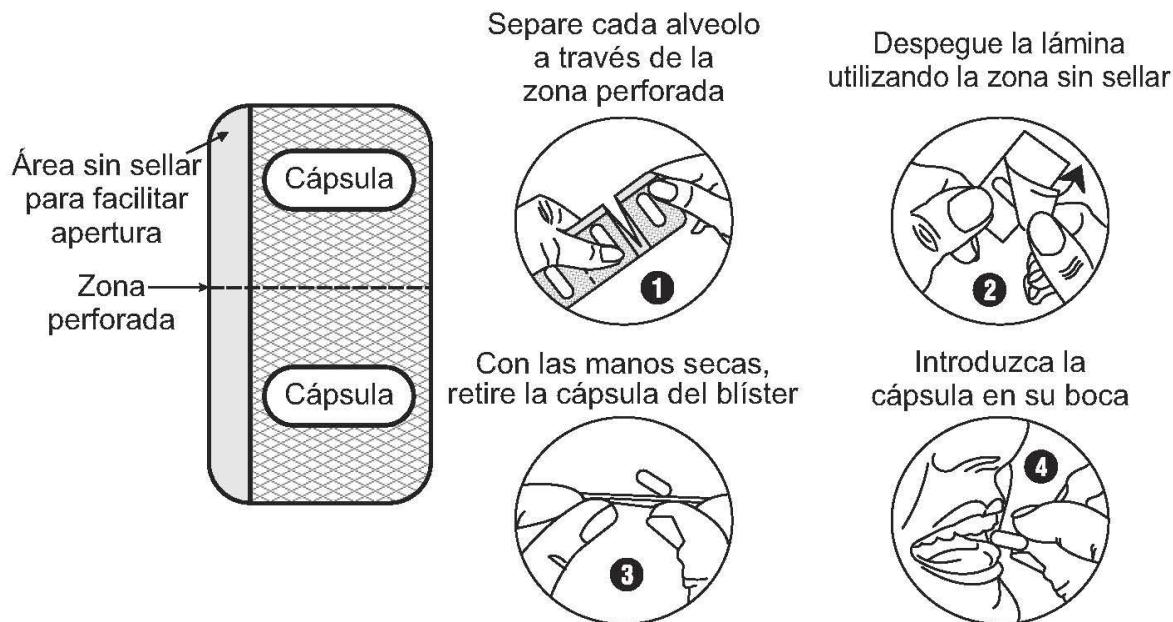
Después del día 28, se comenzará el próximo ciclo. Deberá volver a tomar Temozolomida SUN una vez al día durante 5 días, seguido de 23 días sin tomarla.

Antes de cada nuevo ciclo de tratamiento, se le realizarán análisis de sangre para comprobar si se debe ajustar la dosis de Temozolomida SUN. Dependiendo de los resultados de los análisis de sangre, su médico puede ajustar la dosis para el próximo ciclo.

Cómo tomar Temozolomida SUN

Tome la dosis que le han recetado de Temozolomida SUN una vez al día, preferiblemente a la misma hora cada día.

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



Dependiendo de la dosis que le hayan prescrito, puede tener que tomar más de una cápsula a la vez. Puede tener que tomar diferentes cantidades de principio activo para alcanzar la dosis necesaria. El marcado de la cápsula es diferente para cada dosis (ver tabla abajo).

Dosis	Impresión
Temozolomida SUN 5 mg cápsulas duras	890 & 5 mg
Temozolomida SUN 20 mg cápsulas duras	891 & 20 mg
Temozolomida SUN 100 mg cápsulas duras	892 & 100 mg

Temozolomida SUN 140 mg cápsulas duras	929 & 140 mg
Temozolomida SUN 180 mg cápsulas duras	930 & 180 mg
Temozolomida SUN 250 mg cápsulas duras	893 & 250 mg

Se debe asegurar que comprende perfectamente y recuerda lo siguiente:

- el número de cápsulas que debe tomar cada día. Pida a su médico o farmacéutico que se lo escriban (incluyendo la impresión que aparece en las cápsulas)
- qué días debe tomar el medicamento.

Consulte la dosis con su médico cada vez que inicie un ciclo nuevo, ya que puede ser diferente que la del último ciclo.

Tome Temozolomida SUN exactamente como su médico le haya indicado. Es muy importante que consulte con su médico o farmacéutico si no está seguro. Equivocarse en la forma de tomar este medicamento puede tener consecuencias graves para la salud.

Si usted toma más Temozolomida SUN del que debe

Si toma accidentalmente más cápsulas de Temozolomida SUN de las que debiera, póngase en contacto con su médico o farmacéutico o enfermero inmediatamente.

Si olvidó tomar Temozolomida SUN

Tome la dosis que olvidó lo antes posible ese mismo día. Si ha pasado un día entero, consulte con su médico. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada, a menos que su médico le diga que lo haga.

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Consulte a su médico inmediatamente si tiene alguno de los siguientes efectos secundarios:

- reacción alérgica grave con hipersensibilidad (urticaria, sibilancias o dificultad para respirar)
- sangrado incontrolable
- ataques (convulsiones)
- fiebre
- escalofríos
- dolor de cabeza fuerte que no desaparece.

El tratamiento con Temozolomida SUN puede provocar una disminución en el número de determinados tipos de células sanguíneas. Esto puede hacerle más propenso a sufrir hematomas o sangrado, anemia (escasez de glóbulos rojos), fiebre, así como disminuir su resistencia a las infecciones. La disminución de células sanguíneas suele producirse durante un período de tiempo breve. En algunos casos, puede prolongarse y provocar un tipo de anemia muy fuerte (anemia aplásica). Su médico le realizará análisis de sangre regularmente con el fin de detectar cualquier cambio que se pueda producir y decidir si necesita un tratamiento específico. En algunos casos, se puede disminuir la dosis o suspender el tratamiento con Temozolomida SUN.

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

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

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

- cansancio.

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

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

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas) son:

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

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Temozolomida SUN

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños, preferiblemente en un armario cerrado con llave. La ingestión accidental puede provocar la muerte en niños.

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

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Consulte a su farmacéutico si observa cualquier cambio en el aspecto de las cápsulas.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Temozolomida SUN

- El principio activo es temozolomida.

Temozolomida SUN 5 mg cápsulas duras: Cada cápsula dura contiene 5 mg de temozolomida.

Temozolomida SUN 20 mg cápsulas duras: Cada cápsula dura contiene 20 mg de temozolomida.

Temozolomida SUN 100 mg cápsulas duras: Cada cápsula dura contiene 100 mg de temozolomida.

Temozolomida SUN 140 mg cápsulas duras: Cada cápsula dura contiene 140 mg de temozolomida.

Temozolomida SUN 180 mg cápsulas duras: Cada cápsula dura contiene 180 mg de temozolomida.

Temozolomida SUN 250 mg cápsulas duras: Cada cápsula dura contiene 250 mg de temozolomida.

- Los demás componentes son:

contenido de las cápsula: lactosa, almidón glicolato de sodio (Tipo B), ácido tartárico, ácido esteárico (ver sección 2 “Temozolomida SUN contiene lactosa”)

cubierta de la cápsula: gelatina, dióxido de titanio (E171), laurilsulfato de sodio
tinta de impresión:

Temozolomida SUN 5 mg cápsulas duras: goma laca shellac, propilenglicol, óxido de hierro amarillo (E172), azul nº1/Laca de aluminio azul brillante FCF (E133).

Temozolomida SUN 20 mg cápsulas duras: goma laca shellac, propilenglicol, óxido de hierro amarillo (E172).

Temozolomida SUN 100 mg cápsulas duras: goma laca shellac, propilenglicol, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), dióxido de titanio (E171).

Temozolomida SUN 140 mg cápsulas duras: goma laca shellac, propilenglicol, dióxido de titanio (E171), azul nº1/Laca de aluminio azul brillante FCF (E133).

Temozolomida SUN 180 mg cápsulas duras: goma laca shellac, propilenglicol, óxido de hierro rojo (E172).

Temozolomida SUN 250 mg cápsulas duras: goma laca shellac, propilenglicol, óxido de hierro negro (E172).

Aspecto de Temozolomida SUN y contenido del envase

5 mg cápsulas duras

Temozolomida SUN 5 mg cápsulas duras de gelatina tienen una tapa y un cuerpo de color blanco opaco y están impresas con tinta verde. La tapa lleva impreso '890'. El cuerpo lleva impreso '5 mg' y dos rayas.

20 mg cápsulas duras

Temozolomida SUN 20 mg cápsulas duras de gelatina tienen una tapa y un cuerpo de color blanco opaco y están impresas con tinta amarilla. La tapa lleva impreso '891'. El cuerpo lleva impreso '20 mg' y dos rayas.

100 mg cápsulas duras

Temozolomida SUN 100 mg cápsulas duras de gelatina tienen una tapa y un cuerpo de color blanco opaco y están impresas con tinta rosa. La tapa lleva impreso '892'. El cuerpo lleva impreso '100 mg' y dos rayas.

140 mg cápsulas duras

Temozolomida SUN 140 mg cápsulas duras de gelatina tienen una tapa y un cuerpo de color blanco opaco y están impresas con tinta azul. La tapa lleva impreso '929'. El cuerpo lleva impreso '140 mg' y dos rayas.

180 mg cápsulas duras

Temozolomida SUN 180 mg cápsulas duras de gelatina tienen una tapa y un cuerpo de color blanco opaco y están impresas con tinta roja. La tapa lleva impreso '930'. El cuerpo lleva impreso '180 mg' y dos rayas.

250 mg cápsulas duras

Temozolomida SUN 250 mg cápsulas duras de gelatina tienen una tapa y un cuerpo de color blanco opaco y están impresas con tinta negra. La tapa lleva impreso '893'. El cuerpo lleva impreso '250 mg' y dos rayas.

Las cápsulas duras están disponibles en blísters que contienen 5 cápsulas. Para las presentaciones de 20 cápsulas se incluirán 4 blísters de 5 cápsulas en una caja.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Países Bajos

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización.

België/Belgique/Belgien/България/Česká republika/

Danmark/Eesti/Ελλάδα/Hrvatska/Ireland/Ísland/

Kύπρος/Latvija/Lietuva/Luxembourg/Luxemburg/Magyarország/

Malta/Nederland/Norge/Österreich/Portugal/

Slovenija/Slovenská republika/Suomi/Finland/Sverige

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.

Polarisavenue 87

2132 JH Hoofddorp

Nederland/Pays-Bas/Niederlande/Нидерландия/Nizozemsko/

Nederlandene/Holland/Ολλανδία/Nizozemska/The Netherlands/Holland/

Ολλανδία/Nederland/Nederlandai/Pays-Bas/Niederlande/Hollandia/

L-Olanda/Nederland/Nederlande/Países Baixos/

Nizozemska/Holandsko/Alankomaat/Nederlanderna/Nederlanderna

Tel./тел./тlf./тηλ./Sími/тηλ./Tlf./Puh./

+31 (0)23 568 5501

Deutschland

Sun Pharmaceuticals Germany GmbH

Hemmelrather Weg 201

51377 Leverkusen

Deutschland

tel. +49 214 403 990

España

Sun Pharma Laboratorios, S.L.

Rambla de Catalunya 53-55

08007 Barcelona

España

tel. +34 93 342 78 90

France

Sun Pharma France

31 Rue des Poissonniers

92200 Neuilly-Sur-Seine

France

Tel. +33 1 41 44 44 50

Italia

Sun Pharma Italia Srl

Viale Giulio Richard, 3

20143 – Milano

Italia

tel. +39 02 33 49 07 93

Polska

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.

ul. Idzikowskiego 16

00-710 Warszawa

Polska

Tel. +48 22 642 07 75

România

Terapia S.A.

Str. Fabricii nr 124

Cluj-Napoca, Județul Cluj

România

Tel. +40 (264) 501 500

United Kingdom (Northern Ireland)

Ranbaxy UK Ltd
a Sun Pharma Company
Millington Road 11
Hyde Park, Hayes 3
5th Floor
UB3 4AZ HAYES
United Kingdom
Tel. +44 (0) 208 848 8688

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

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