

آمیتزو®  
تموزولوماید

Amitzo®  
Temozolomide

کپسول

Capsule



این دفترچه را قبل از شروع  
مصرف حتما مطالعه نمایید

HP.15745745-0.xxxxx B.xxxxxx

Read the package  
leaflet before use



### Hoodis Pars Print & Design

Name: Cover Leaflet Amitzo  
Edit: 02  
Date: 30.06.98  
Hoodis Code: HP.15745745-0.xxxx  
Size: 65 x 65 mm

 Pantone 7416 C

 Pantone 556 C

 Pantone 7455 C

 Black

# آپیتزو® تموز و لوماید

## کپسول

پیش از شروع مصرف این دارو محتوای دفترچه  
راهنما را به دقت مطالعه کنید.

پیش از شروع مصرف آمیتزو® محتوای دفترچه راهنما را به دقت مطالعه کنید. این دفترچه راهنما دربرگیرنده پاسخ شایع‌ترین سوالات در مورد داروی آمیتزو® است. در صورتی که پاسخ تمامی سوالات شما در این دفترچه راهنما نیامده است، می‌توانید با پزشک یا داروساز خود تماس بگیرید. این دارو برای بیماری فعلی شما تجویز شده است؛ لذا از مصرف آن در موارد مشابه یا توصیه آن به دیگران خودداری نمایید. اطلاعات این دفترچه راهنما در تاریخی که در آخرین صفحه آمده است، به روز رسانی شده و ممکن است در برگیرنده آخرین اطلاعات علمی در مورد داروی شما نباشد. برای اطلاع از آخرین داده‌های علمی در مورد داروی خود با پزشک یا داروساز مشورت کنید. همچنین برای دسترسی به آخرین ویرایش این بروشور می‌توانید به وبسایت شرکت داروسازی نانوآلوند به آدرس [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)، بخش آموزش به بیمار مراجعه فرمایید.



## آمیتزو® چیست و حاوی چه ترکیباتی است؟

نام اختصاصی داروی شما آمیتزو® و نام ژنریک آن تموزولوماید است. آمیتزو® یک داروی ضد سرطان است که در رشد و گسترش سلول‌های سرطانی در بدن اختلال ایجاد می‌کند.

این دارو به شکل کپسول خوراکی است و در دوزهای ۵، ۲۰، ۱۰۰، ۱۴۰، ۱۸۰ و ۲۵۰ میلی‌گرم موجود می‌باشد.

آمیتزو® با ۲ نوع بسته‌بندی متفاوت زیر عرضه می‌گردد:

بسته‌بندی بلیستر به صورت ۵ عدد کپسول داخل یک بلیستر و ۴ بلیستر داخل یک جعبه می‌باشد. هر جعبه آمیتزو® حاوی ۲۰ عدد کپسول است.

بسته‌بندی قوطی به صورت ۵ عدد کپسول داخل یک قوطی و یک قوطی داخل یک جعبه می‌باشد.

لازم به ذکر است تمامی اشکال بسته‌بندی ذکر شده ممکن است به صورت همزمان در بازار دارویی کشور عرضه نگردد.

هر کپسول آمیتزو® حاوی تموزولوماید به عنوان ماده فعال دارویی و لاکتوز آنهیدروز، اسید تارتاریک، اسید استتاریک، سدیم استارچ گلیکولات و کلوئیدال سیلیکون دی‌اکساید به عنوان مواد جانبی می‌باشد.



## آمیتزو® در چه مواردی تجویز می‌شود؟

آمیتزو® در درمان برخی از تومورهای مغزی مانند گلیوبلاستوما مولتی‌فرم تازه تشخیص داده شده و آستروسیتوما آناپلاستیک مقاوم استفاده می‌شود.

آمیتزو® همچنین ممکن است در درمان سایر بیماری‌ها که در اینجا به آنها اشاره نشده است نیز به کار رود.



## چه افرادی نباید آمیتزو® را دریافت کنند؟

داروی آمیتزو® در موارد زیر نباید مصرف شود:

- اگر در گذشته سابقه واکنش حساسیتی به داروی داکاربازین و یا مواد جانبی موجود در آمیتزو® را داشته‌اید؛
- بیماران با سرکوب مغز استخوان شدید؛
- دوران بارداری؛
- همزمان با شیردهی؛



## قبل از دریافت داروی آمیتزو® چه مواردی را حتما باید به پزشک خود اطلاع دهید؟

- اگر سابقه‌ی واکنش حساسیتی به تموزولوماید، سایر اجزای سازنده‌ی آمیتزو® و یا داروی داکاربازین را داشته‌اید؛
- اگر سابقه‌ی حساسیت به دارو، مواد غذایی، رنگ و یا هر

- ماده دیگری را داشته‌اید و همچنین علامتی از حساسیت را تا به حال تجربه کرده‌اید مانند: خارش، کهیر، تحریک پوستی، تنگی نفس، خس‌خس سینه، خستگی، سرفه، تورم صورت، زبان، لب‌ها و یا گلو و هر علامت دیگری؛
- در صورت داشتن بیماری‌های کبدی؛
- چنان‌چه مبتلا به بیماری هپاتیت هستید و یا در گذشته سابقه ابتلا به این بیماری را داشته‌اید؛
- در صورت داشتن بیماری‌های کلیوی؛
- در صورت داشتن کم‌خونی و یا مشکل انعقاد خون؛
- اگر به صورت مکرر استفراغ می‌کنید؛
- اگر در حال مصرف هر دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، داروهای بدون نسخه، مکمل‌های گیاهی یا ویتامین‌ها هستید؛
- اگر در حال مصرف داروی والپروئیک اسید هستید؛



## ایمنی مصرف آمیتزو® در دوران بارداری و شیردهی چگونه است؟

مصرف آمیتزو® در دوران بارداری ممنوع است. آمیتزو® می‌تواند موجب آسیب به جنین شود. طی مصرف این دارو از روش‌های مطمئن برای جلوگیری از بارداری استفاده کنید. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد باردار شدید، فوراً پزشک خود را آگاه کنید.

آقایان مصرف‌کننده آمیتزو® نیز جهت جلوگیری از بارداری شریک جنسی خود، در طول درمان و تا شش ماه پس از خاتمه مصرف دارو باید از روش‌های پیشگیری از بارداری استفاده نمایند. چنانچه علی‌رغم آنچه گفته شد بارداری اتفاق افتاد، فوراً پزشک خود را آگاه کنید. چنانچه بارداری قبل از شروع درمان اتفاق افتاده است به‌منظور به حداقل رساندن تماس دارو با جنین، در حین تماس جنسی از کاندوم استفاده کنید و با پزشک خود در این رابطه مشورت کنید.

- اگر در حال مصرف داروهای استروئیدی مانند دکزامتازون و پردنیزولون هستید؛
- اگر در دوران شیردهی هستید، همزمان با مصرف این دارو نباید شیردهی صورت گیرد؛
- اگر باردار هستید و یا قصد بارداری دارید زیرا این دارو می‌تواند باعث آسیب به جنین شود؛
- آمیتزو® ممکن است باعث ناباروری دائمی در آقایان گردد، لذا در صورت تمایل به بچه‌دار شدن جهت محافظت از اسپرم‌ها با پزشک خود مشورت کنید؛
- آمیتزو® حاوی لاکتوز می‌باشد، چنانچه مبتلا به عدم تحمل لاکتوز هستید، پزشک خود را مطلع سازید؛

آمیتزو® می‌تواند بر توانایی باروری آقایان اثرگذار باشد. در صورت وجود دغدغه در این مورد با پزشک خود مشورت کنید.

امکان ترشح داروی آمیتزو® در شیر مادر و یا احتمال آسیب به کودک شیرخوار شناخته شده نیست. لذا مصرف این دارو در دوران شیردهی نباید صورت گیرد.

## نپا آیا آمیتزو® با سایر داروها تداخل دارد؟

در صورتی که اکنون در حال مصرف هر نوع دارویی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها هستید و یا حتی اخیراً دارویی مصرف کرده و یا مصرف دارویی را قطع کرده‌اید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید. زیرا آمیتزو® با برخی از داروها تداخل داشته و مصرف همزمان آن با این داروها می‌تواند موجب کاهش اثربخشی و یا تشدید عوارض جانبی شود. از جمله این داروها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

- مصرف همزمان آمیتزو® و سایر داروهای سرکوب‌کننده سیستم ایمنی با واکسن BCG می‌تواند سبب کاهش اثر درمانی واکسن گردد.

- مصرف همزمان آمیتزو® و سایر داروهای سرکوب‌کننده مغز استخوان با دفریپرون می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به دفریپرون گردد.

- مصرف همزمان آمیتزو® با ناتالیزومب می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به ناتالیزومب گردد.

- مصرف همزمان آمیتزو® با پیمکرولیموس می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به آمیتزو® گردد.

- مصرف همزمان آمیتزو® با تاکرولیموس موضعی می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به آمیتزو® گردد.

- مصرف همزمان آمیتزو® با والپروئیک اسید می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی مربوط به آمیتزو® گردد.

- مصرف همزمان آمیتزو® با واکسن‌های زنده می‌تواند موجب افزایش عوارض جانبی واکسن‌ها گردد و یا اثر درمانی آن‌ها را کاهش دهد. واکسن‌های زنده تا حداقل ۳ ماه پس از آمیتزو® نباید تزریق گردند.

تداخلات مطرح شده شامل تمامی تداخلات دارویی آمیتزو® نیست، لذا در خصوص تمامی داروهای مصرفی خود با پزشک معالج مشورت کنید.

### کپسول آمیتزو® چگونه تجویز می‌شود؟



- کپسول آمیتزو® را دقیقاً طبق دستور پزشک مورد استفاده قرار دهید. پزشک در مورد طول دوره درمان، تعداد و زمان مصرف کپسول اطلاعات کامل را در اختیار شما قرار می‌دهد.

- در درمان گلیوبلاستوما مولتیفرم تازه تشخیص داده شده، در اولین سیکل درمان، کپسول آمیتزو® به مدت ۶ الی ۷ هفته

(۴۲ الی ۴۹ روز) همراه با پرتودرمانی برای شما تجویز می‌گردد. ۴ هفته پس از اتمام مصرف آمیتزو® همزمان با پرتودرمانی، تموزولوماید برای ۶ دوره درمان نگهدارنده تجویز می‌شود. سیکل نگهدارنده یک سیکل ۲۸ روزه است که کپسول آمیتزو® تنها در ۵ روز ابتدای هر سیکل مصرف می‌گردد.

- در درمان آستروسیتوما آناپلاستیک مقاوم، کپسول آمیتزو® طی یک سیکل ۲۸ روزه برای شما تجویز می‌گردد، شما تنها ۵ روز ابتدای هر سیکل، دارو را مصرف می‌نمایید.

- کپسول آمیتزو® را یک ساعت قبل و یا دو ساعت بعد از غذا و با معده خالی مصرف کنید.

- تمام کپسول‌های مورد مصرف در یک روز را در زمان مشخصی از روز به صورت ثابت مصرف نمایید.

- کپسول را با یک لیوان آب به صورت کامل بلعیده و از جویدن، شکستن و یا خرد کردن آن اجتناب کنید.



- به منظور کاهش حالت تهوع و استفراغ ممکن است توصیه گردد دارو را هنگام خواب و با شکم خالی مصرف نمایید.
- چنانچه بلافاصله پس از مصرف دارو دچار استفراغ شدید، دارو را در همان روز تکرار نکنید و تا زمان دوز بعدی صبر کنید.
- ممکن است پزشک به منظور جلوگیری و یا کاهش حالت تهوع، استفراغ، عفونت و یا عوارض جانبی دیگر آمیتزو<sup>®</sup> داروهای دیگری را برای شما تجویز کند.
- براساس قد و وزن شما دوز دقیق دارو محاسبه می‌گردد، بنابراین چنانچه دچار تغییر در وزن و قد خود شدید پزشک خود را مطلع سازید.
- مصرف آمیتزو<sup>®</sup> می‌تواند باعث کاهش سلول‌هایی از خون شما شود که در مقابله با عفونت‌ها و لخته شدن خون نقش ایفا می‌کنند؛ بنابراین پزشک در طول درمان جهت بررسی سلول‌های خونی، برای شما آزمایش خون تجویز خواهد

- کرد. درمان شما ممکن است براساس نتایج آزمایش متوقف گردد، به تاخیر بیافتد و یا دوز مصرفی دارو تغییر یابد.
- پزشک در طول درمان و ۲ تا ۴ هفته پس از پایان درمان جهت بررسی عملکرد کبدی، برای شما آزمایش خون تجویز خواهد کرد.
- در هر سیکل از درمان ممکن است با توجه به پاسخ شما به درمان و جواب تست‌های آزمایشگاهی، دوز متفاوتی از دارو برای شما تجویز گردد، لذا در مورد دوز دقیق دارو و تعداد دقیق کپسول‌های تجویز شده در یک روز با پزشک و یا داروساز خود مشورت کنید.
- براساس دوزی که پزشک برای شما تعیین کرده ممکن است مجبور به استفاده از چندین کپسول با دوزهای مختلف و رنگ‌های متفاوت باشید، برای اطلاعات دقیق از تعداد و دوز کپسول‌های مصرفی در یک روز با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

- از آنجایی که دارو ممکن است در ۵ روز ابتدای یک سیکل تجویز گردد، روزهای مصرف دارو را یادداشت کرده و به خاطر بسپارید.
- قبل از مصرف آمیتزو® در هر دوره از درمان حتماً از باردار نبودن خود مطمئن شوید.
- از باز کردن کپسول بپرهیزید، داروی خارج شده از کپسول می‌تواند خطرناک باشد. چنان‌چه دارو با چشم، پوست، بینی و دهان شما تماس پیدا کرد، محل را به طور کامل با آب شست‌وشو دهید و مابقی دارو را به روش‌های صحیح دفع داروهای سایتوتوکسیک از بین ببرید. در این رابطه می‌توانید از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.
- اگر دارو از کپسول خارج گردید، از آنجایی که ممکن است دارو از طریق پوست و شش‌ها جذب گردد چنان‌چه باردار هستید و یا قصد باردار شدن دارید از تماس و استنشاق پودر خارج شده از کپسول بپرهیزید.

- چنان‌چه در ارتباط با نحوه مصرف آمیتزو® سوال دیگری در ذهن دارید، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.

### دوز آمیتزو®، فواصل تجویز و طول دوره درمان چقدر است؟

دوز دارو بسته به نوع بیماری، سطح بدن، وضعیت عمومی و نتایج آزمایش‌های شما متفاوت است. پزشک معالج براساس این موارد، دوز مورد نیاز را برای شما تجویز خواهد کرد. فواصل مصرف دارو و طول دوره درمان نیز بسته به نوع بیماری، نتایج آزمایش‌ها، وضعیت عمومی و میزان پاسخ شما به درمان، ممکن است تغییر کند.

در طول درمان با توجه به نتایج تست‌های خونی صورت گرفته از شما ممکن است دوز دارو تعدیل گردد، درمان به تاخیر بیافتد و یا متوقف گردد.

در صورت داشتن سوالات بیشتر در این زمینه با پزشک خود مشورت کنید.



**در صورت مصرف بیش از حد آمیتزو® چه باید کرد؟**

چنانچه آمیتزو® را بیشتر از دوز درمانی تعیین شده مورد استفاده قرار دادید، بلافاصله پزشک خود را در جریان بگذارید و یا به نزدیک‌ترین مرکز اورژانس مراجعه نمایید.



**در صورت فراموشی مصرف یک دوز آمیتزو® چه اقدامی باید انجام دهید؟**

- دوز فراموش شده از دارو را به محض به یاد آوردن استفاده کرده و دوز بعدی را طبق روال تجویز دارو ادامه دهید.

- در صورت نزدیک بودن زمان استفاده دوز فراموش شده به نوبت بعدی مصرف، دوز فراموش شده را استفاده نکرده و

همانند روند قبل، درمان را ادامه دهید.

- از مصرف همزمان داروی فراموش شده و داروی نوبت بعدی خودداری کنید. دارو را بیشتر از میزان تجویز شده توسط پزشک، مورد استفاده قرار ندهید.

- در صورت فراموش کردن بیش از یک دوز از آمیتزو®، برای نحوه‌ی ادامه‌ی مصرف دارویتان با پزشک خود مشورت نمایید.



**طی مصرف آمیتزو® چه موارد احتیاطی را باید همواره به خاطر داشته باشید؟**

- آمیتزو® می‌تواند به مایعات بدن (ادرار، مدفوع، استفراغ) وارد شود. افرادی که مراقبت از بیمار را بر عهده دارند باید در زمان نظافت بیمار از مایعات بدن، حمل زباله‌ها و یا تعویض لباس و پوشینه بهداشتی بیمار از دست‌کش پلاستیکی استفاده کنند و دست‌های خود را قبل و بعد از پوشیدن دست‌کش بشویند. لباس و ملحفه‌ی بیمار باید به صورت جداگانه شسته شود.

- دست‌های خود را مرتباً بشوئید و از نزدیک شدن به افراد بیمار و یا مبتلا به عفونت (مانند آبله مرغان، سرخک و آنفولانزا) خودداری کنید و چنانچه دچار علائم عفونت (نظیر تب، لرز، گلودرد و بشورات پوستی) شدید پزشک خود را در جریان بگذارید.

- از انجام فعالیت‌هایی که ریسک جراحی و یا خونریزی را در شما بالا می‌برند خودداری کنید. در هنگام اصلاح و یا مسواک زدن جهت جلوگیری از بروز خونریزی به صورت ویژه مراقبت کنید.

- در صورت داشتن حالت تهوع و استفراغ، خوردن چندین وعده غذایی کوچک به جای یک وعده غذایی حجیم، نخوردن غذا پیش از درمان، فعالیت محدود ممکن است به کاهش این عوارض کمک کند. در صورت عدم بهبودی یا بدتر شدن عوارض پزشک خود را مطلع سازید.

- قبل از انجام هر مداخله دندانپزشکی و یا سایر اعمال جراحی به دندانپزشک یا پزشک جراح خود مصرف دارویتان را اطلاع دهید.

- در طول درمان خود از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید.

- اگر مرد هستید، برای جلوگیری از باردار شدن شریک جنسی خود حتماً از روش‌های مطمئن پیشگیری از بارداری استفاده کنید.

- قبل از دریافت هرگونه واکسن حتماً با پزشک خود مشورت نمایید. مصرف همزمان واکسن‌ها و آمیتزو® می‌تواند شانس ابتلا به عفونت را افزایش داده و یا عملکرد واکسن را مختل کند. از تماس با افرادی که اخیراً واکسن‌های زنده دریافت کرده‌اند اجتناب کنید.

- پزشک خود را در جریان تمامی داروهای مصرفی اعم از نسخه‌ای و غیر نسخه‌ای (گیاهی، مکمل، ویتامین و...) قرار دهید.

- خانم‌ها و افراد مسن نسبت به سایر افراد ممکن است حساسیت بیشتری را نسبت به عوارض جانبی آمیتزو® به ویژه خطر ابتلا به عفونت، کبودی و خونریزی از خود نشان دهند.

- در شروع و طول درمان ممکن است پزشک برای شما آزمایش خون تجویز کند.

- این دارو ممکن است سبب احساس خستگی یا خواب‌آلودگی شود، در این صورت از رانندگی و کار با وسایلی که نیاز به هوشیاری دارند، خودداری کنید.

- تموزولوماید در موارد بسیار نادری می‌تواند ریسک ابتلا به مشکلات خونی (سندرم میلودیسپلاستیک) و سرطان‌های ثانویه (نوع خاصی از لوسمی) را افزایش دهد. در این رابطه می‌توانید با پزشک خود مشورت کنید.

### بروز چه علائمی را باید فوراً به پزشک اطلاع دهید؟



- در صورت بروز هرگونه علائم حساسیتی شامل تحریک پوستی، کهیر، خارش، ایجاد قرمزی، تورم، تاول و یا پوست پوست شدن همراه یا بدون تب، خس‌خس سینه، احساس تنگی در قفسه سینه و یا گلو، احساس سختی در

تنفس، بلعیدن و تکلم، خشونت غیرعادی صدا، تورم دهان، صورت، لب‌ها، زبان، و یا گلو فوراً پزشک خود را مطلع سازید.

- در صورت بروز علائمی نظیر تب بالای ۳۸ درجه سانتی‌گراد، لرز، گلودردی که بهبود نمی‌یابد، درد گوش و سینوس، سرفه، خلط زیاد، تغییر رنگ خلط، احساس درد هنگام ادرار کردن، زخم‌های دهانی و زخم‌هایی که بهبود نمی‌یابند فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه عفونت در بدن باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر تنگی نفس، تب، لرز و خشکی دهان فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه ابتلا به پنومونی پنوموسیستیس کارینی باشند. این عارضه به ویژه زمان مصرف همزمان آمیتزو® با استروئیدها بیشتر دیده می‌شود.

- در صورت بروز علائمی نظیر درد شکمی، زرد شدن رنگ پوست و چشم‌ها، تیره شدن رنگ ادرار، احساس خستگی، حالت تهوع، استفراغ، خارش، روشن شدن رنگ مدفوع و بی‌اشتهایی فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم

می‌توانند نشانه آسیب‌های کبدی باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر تب، سردرد، تغییر شخصیت، تشنج و استفراغ فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه عفونت ناشی از ویروس هرپس در مغز باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر تکرر ادرار و احساس تشنگی دائمی فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه ابتلا به دیابت باشند.

- در صورت بروز علائمی نظیر خستگی شدید، رنگ‌پریدگی و ضعف فوراً پزشک خود را مطلع سازید. این علائم می‌توانند نشانه کم‌خونی شدید باشند.

همچنین در صورت بروز علائم زیر فوراً با پزشک خود تماس بگیرید:  
- تشنج

- سردرد شدیدی که بهبود نمی‌یابد

- درد ناگهانی قفسه سینه، حس خس سینه، خشکی دهان، احساس تنگی نفس

- کبود شدن آسان، خونریزی غیر معمول (بینی، دهان، واژن و یا رکتوم)، نقاط مشخص بنفش یا قرمز زیر پوست

- کاهش گلبول‌های سفید خون، تب، لرز، تورم لثه‌ها، زخم‌های دردناک دهانی، زخم‌های پوستی، علائم آنفولانزا و یا سرماخوردگی، سرفه، مشکل تنفسی

- افزایش وزن ناگهانی، تورم دست و پاها، تنگی نفس

- احساس گیجی

- بلع دردناک

- تغییر در بینایی

- از دست دادن حافظه یا مشکلات دیگر حافظه

- عدم کنترل ادرار

- احساس سوزش، بی حسی و یا مور مور شدن غیر طبیعی

- ضعف در یک طرف بدن، مشکل در صحبت کردن و یا فکر کردن، تغییر در تعادل، تاری دید، افتادگی یک سمت صورت

- عدم بهبود و یا بدتر شدن عوارض جانبی و یا هرگونه مشکل دیگر

**آمیتزو® ممکن است چه اثرات نامطلوبی داشته باشد؟**



مانند تمامی داروهای دیگر، آمیتزو® نیز می تواند موجب بروز عوارض ناخواسته ای شود. قابل ذکر است که این عوارض در همه افراد مصرف کننده بروز نخواهد کرد.

عوارضی که در اینجا نام برده می شوند، همه عوارض احتمالی آمیتزو® را شامل نمی شوند. جهت کسب اطلاعات بیشتر در این زمینه از پزشک یا داروساز خود کمک بگیرید.



آیا می دانید منظور از **عوارض بسیار شایع** چیست؟

عارضه ای بسیار شایع است که در بیش از ۱۰٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد یا به عبارتی از هر ۱۰ نفر حداقل یک نفر این عارضه را تجربه کنند.



آیا می دانید منظور از **عوارض شایع** چیست؟

عارضه ای شایع است که در ۱۰٪-۱٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.



آیا می دانید منظور از **عوارض نادر** چیست؟

عارضه ای نادر است که در کمتر از ۱٪ افراد مصرف کننده دارو اتفاق بیافتد.

عوارض بسیار شایع آمیتزو® عبارتند از:

- ادم محیطی

- خستگی، سردرد، تشنج، فلج نسبی یک نیمه بدن، سرگیجه،  
ناهماهنگی در حرکت عضلات

- ریزش مو، راش پوستی

- حالت تهوع، استفراغ، یبوست، بی‌اشتهایی، اسهال

- عوارض خونی مانند لنفوسیتوپنی، ترومبوسیتوپنی، نوتروپنی  
و لکوپنی

- عفونت ویروسی

- ضعف

- تب

عوارض شایع آمیتزو\* عبارتند از:

- فراموشی، بی‌خوابی، خواب‌آلودگی، مور مور شدن و  
بی‌حسی در دست و پاها، فلج نسبی، اضطراب، اختلال  
حافظه، راه رفتن غیر طبیعی، افسردگی، سردرگمی

- خارش، خشکی پوست، قرمزی پوست

- افزایش ترشح هورمون‌های استروئیدی، افزایش وزن

- التهاب دهان و لب‌ها، درد شکمی، اختلال در بلع، حس  
چشایی غیرطبیعی

- بی‌اختیاری ادرار، عفونت مجاری ادراری، درد سینه در زنان،  
تکرر ادرار

- کم‌خونی

- واکنش حساسیتی

- کمردرد، درد مفاصل، درد عضلانی

- تاری دید، دوبینی، اختلالات بینایی

- التهاب گلو، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی، سرفه، سینوزیت،  
تنگی نفس

- آسیب ناشی از رادیاسیون



عوارض نادر آمیتزو® عبارتند از:

بی‌قراری، واکنش آنافیلاکسی، بی‌احساسی، کم‌خونی آپلاستیک، عفونت باکتریایی، اختلال در جریان صفرا، بیماری سیتومگالوویروس (اولیه و فعال شده)، دیابت بی‌مزه، قرمزی چند شکلی پوست، تب نوتروپنی، علائم شبه آنفولانزا، عفونت قارچی، توهّم، خونریزی، هپاتیت، سمیت کبدی، عفونت هرپس سیمپلکس، هرپس زوستر، افزایش بیلی‌روبین خون، افزایش قند خون، کاهش پتاسیم خون، افزایش آلکالین فسفاتاز خون، افزایش ترانس‌آمینازها، متاستاز (مانند لوسمی میلوئید)، سندرم میلودیسپلاستیک، نوروپاتی، عفونت فرصت طلب (مانند پنوموسیستوزیس)، عفونت قارچی دهان (برفک)، پان‌سیتوپنی، نوروپاتی محیطی، لکه‌های قرمز در زیر پوست، التهاب بافت ریه، فیبروز ریه، سندرم استیون-جانسون، واکنش شدید پوستی، کاهش وزن



آمیتزو® را در چه شرایطی باید نگهداری کرد؟

آمیتزو® را در دمای کمتر از ۳۰ درجه سانتی‌گراد و دور از نور و رطوبت نگهداری نمایید.

آمیتزو® نباید بعد از موعد تاریخ انقضا که بر روی آن درج شده است، مصرف شود.

دارو را دور از دید و دسترس کودکان نگهداری نمایید.

فرآورده سایتوتوکسیک است. مطابق با دستورالعمل‌های داروهای سایتوتوکسیک حمل، نگهداری و مصرف شود.

نکات کلی که ضمن مصرف آمیتزو® باید همواره به یاد داشته باشید:



- در صورتی که علائم و مشکلات مربوط به بیماریتان بهبود

- نیافته و یا بدتر شد، با پزشک خود تماس بگیرید.
- داروهای خود را با دیگران سهیم نشوید و نیز از مصرف داروهای افراد دیگر خودداری کنید.
- از مصرف آمیتزو® در شرایطی به جز موارد تجویز شده توسط پزشک خودداری کنید.
- تمام داروهای خود از جمله آمیتزو® را به دور از دید و دسترس کودکان و نیز حیوانات خانگی قرار دهید.
- روش صحیح دور انداختن داروهای بلااستفاده را بیاموزید.
- قبل از شروع مصرف هر داروی جدیدی اعم از داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه، فرآورده‌های طبیعی یا گیاهی و ویتامین‌ها، با پزشک یا داروساز خود مشورت کنید.
- چنانچه در مورد آمیتزو® سوالی در ذهن دارید که در این دفترچه به آن پاسخی داده نشده است، با پزشک، داروساز و یا سایر اعضای کادر درمان تماس بگیرید.



### هشدار

مانند سایر داروهای سایتوتوکسیک، تماس با آمیتزو® نیازمند رعایت احتیاط‌های ویژه است. جهت کسب اطلاعات بیشتر می‌توانید به گایدلاین‌های مفید بین‌المللی که توسط OSHA، NIOSH و ASHP ارائه شده است، و یا از اطلاعاتی که در بروشور انگلیسی فرآورده آورده شده است، استفاده بفرمایید.

تاریخ آخرین بازنگری:

سپتامبر ۲۰۱۹ برابر با مهر ۱۳۹۸



نانوآوران دارویی الوند  
NANO ALVAND

ساخت شرکت نانوآوران دارویی الوند  
کرج-البرز-ایران

ایران، البرز، کرج، شهرک صنعتی سیمین دشت، خیابان هفتم غربی  
تلفن: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

فکس: ۰۲۶-۳۶۶۷۱۱۸۷

پست الکترونیکی: [info@nanoalvand.com](mailto:info@nanoalvand.com)

وبسایت: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

پاسخگوی ۲۴ ساعته مرکز حمایت از بیماران: ۰۲۱-۴۲۵۹۳

# **Amitzo<sup>®</sup>**

**Temozolomide**

**Capsule**

**Read all of this leaflet carefully for complete  
instruction**

## **1. INDICATIONS AND USAGE**

### **1.1. Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme**

TEMOZOLOMIDE is indicated for the treatment of adult patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme concomitantly with radiotherapy and then as maintenance treatment.

### **1.2. Refractory Anaplastic Astrocytoma**

TEMOZOLOMIDE is indicated for the treatment of adult patients with refractory anaplastic astrocytoma, i.e., patients who have experienced disease progression on a drug regimen containing nitrosourea and procarbazine.

## **2. DOSAGE AND ADMINISTRATION**

### **2.1. Recommended Dosing and Dose Modification Guidelines**

Dosage of TEMOZOLOMIDE must be adjusted according to nadir neutrophil and platelet counts in the previous cycle and the neutrophil and platelet counts at the time of initiating the next cycle. For TEMOZOLOMIDE dosage calculations based on body surface area (BSA) see Table 5. For suggested capsule combinations on a daily dose see Table 6.

#### **Newly Diagnosed High Grade Glioma**

**Concomitant Phase:** TEMOZOLOMIDE is administered at 75 mg/m<sup>2</sup> daily for 42 days concomitant with focal radiotherapy (60 Gy administered in 30 fractions) followed by maintenance TEMOZOLOMIDE for 6 cycles. Focal RT includes the tumor bed or resection

site with a 2- to 3-cm margin. No dose reductions are recommended during the concomitant phase; however, delay or discontinuation of TMZ administration should be decided weekly according to hematologic and non-hematologic toxicity criteria. The TEMOZOLOMIDE dose should be continued throughout the 42-day concomitant period up to 49 days if all of the following conditions are met: absolute neutrophil count greater than or equal to  $1.5 \times 10^9$  /L, platelet count greater than or equal to  $100 \times 10^9$  /L, common toxicity criteria (CTC) non-hematological toxicity less than or equal to Grade 1 (except for alopecia, nausea, and vomiting). During treatment a complete blood count should be obtained weekly. Temozolomide dosing should be interrupted or discontinued during concomitant phase according to the hematological and

non-hematological toxicity criteria as noted in Table 1. Pneumocystis pneumonia (PCP) prophylaxis is required during the concomitant administration of TEMOZOLOMIDE and radiotherapy, and should be continued in patients who develop lymphocytopenia until recovery from lymphocytopenia (CTC Grade less than or equal to 1).

**TABLE 1: Temozolomide Dosing Interruption or Discontinuation During Concomitant Radiotherapy and Temozolomide**

Toxicity	TMZ Interruption*	TMZ Discontinuation
Absolute Neutrophil Count	greater than or equal to 0.5 and less than 1.5 x 10 <sup>9</sup> /L	less than 0.5 x 10 <sup>9</sup> /L

Platelet Count	greater than or equal to 10 and less than 100 x 10 <sup>9</sup> /L	less than 10 x 10 <sup>9</sup> /L
CTC Non-hematological Toxicity (except for alopecia, nausea, vomiting)	CTC Grade 2	CTC Grade 3 or 4

\*Treatment with concomitant TMZ could be continued when all of the following conditions were met: absolute neutrophil count greater than or equal to 1.5 x 10<sup>9</sup> /L; platelet count greater than or equal to 100 x 10<sup>9</sup> /L; CTC non-hematological toxicity less than or equal to Grade 1 (except for alopecia, nausea, vomiting). TMZ=temozolomide; CTC=Common Toxicity Criteria.

**Maintenance Phase: Cycle 1:** Four weeks after

completing the TEMOZOLOMIDE+RT phase, TEMOZOLOMIDE is administered for an additional 6 cycles of maintenance treatment. Dosage in Cycle 1 (maintenance) is 150 mg/m<sup>2</sup> once daily for 5 days followed by 23 days without treatment. Cycles 2-6: At the start of Cycle 2, the dose can be escalated to 200 mg/m<sup>2</sup>, if the CTC non-hematological toxicity for Cycle 1 is Grade less than or equal to 2 (except for alopecia, nausea, and vomiting), absolute neutrophil count (ANC) is greater than or equal to 1.5 x 10<sup>9</sup> /L, and the platelet count is greater than or equal to 100 x 10<sup>9</sup> /L. The dose remains at 200 mg/m<sup>2</sup> per day for the first 5 days of each subsequent cycle except if toxicity occurs. If the dose was not escalated at Cycle 2, escalation should not be done in subsequent cycles. Dose Reduction or Discontinuation During Maintenance:

Dose reductions during the maintenance phase should be applied according to Tables 2 and 3. During treatment, a complete blood count should be obtained on Day 22 (21 days after the first dose of TEMOZOLOMIDE) or within 48 hours of that day (day 22), and weekly until the ANC is above 1.5 x 10<sup>9</sup> /L (1500/μL) and the platelet count exceeds 100 x 10<sup>9</sup> /L (100,000/μL). The next cycle of TEMOZOLOMIDE should not be started until the ANC and platelet count exceed these levels. Dose reductions during the next cycle should be based on the lowest blood counts and worst non-hematological toxicity during the previous cycle. Dose reductions or discontinuations during the maintenance phase should be applied according to Tables 2 and 3.



**TABLE 2: Temozolomide Dose Levels for Maintenance Treatment**

Dose Level	Dose (mg/m <sup>2</sup> /day)	Remarks
-1	100	Reduction for prior toxicity
0	150	Dose during Cycle 1
1	200	Dose during Cycles 2-6 in absence of toxicity

**TABLE 3: Temozolomide Dose Reduction or Discontinuation During Maintenance Treatment**

Toxicity	Reduce TMZ by 1 Dose Level*	Discontinue TMZ
Absolute Neutrophil Count	less than 1.0 x 10 <sup>9</sup> /L	See footnote†
Platelet Count	less than 50 x 10 <sup>9</sup> /L	See footnote†

CTC Nonhematological Toxicity (except for alopecia, nausea, vomiting)	CTC Grade 3	CTC Grade 4†
---	-------------	--------------

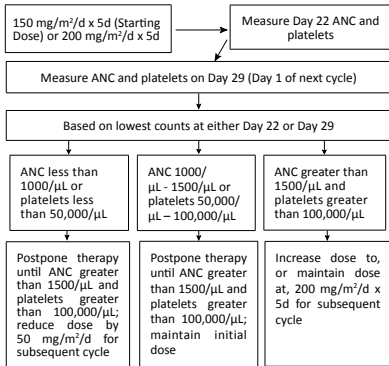
\*TMZ dose levels are listed in Table 2. † TMZ is to be discontinued if dose reduction to less than 100 mg/m<sup>2</sup> is required or if the same Grade 3 non-hematological toxicity (except for alopecia, nausea, vomiting) recurs after dose reduction. TMZ=temozolomide; CTC=Common Toxicity Criteria.

### Refractory Anaplastic Astrocytoma

For adults the initial dose is 150 mg/m<sup>2</sup> once daily for 5 consecutive days per 28-day treatment cycle. For adult patients, if both the nadir and day of dosing (Day 29, Day 1 of next cycle) ANC are greater than or equal to 1.5 x 10<sup>9</sup> /L (1500/μL)

and both the nadir and Day 29, Day 1 of next cycle platelet counts are greater than or equal to  $100 \times 10^9 / L$  (100,000/ $\mu L$ ), the TEMOZOLOMIDE dose may be increased to 200 mg/m<sup>2</sup>/day for 5 consecutive days per 28-day treatment cycle. During treatment, a complete blood count should be obtained on Day 22 (21 days after the first dose) or within 48 hours of that day, and weekly until the ANC is above  $1.5 \times 10^9 / L$  (1500/ $\mu L$ ) and the platelet count exceeds  $100 \times 10^9 / L$  (100,000/ $\mu L$ ). The next cycle of TEMOZOLOMIDE should not be started until the ANC and platelet count exceed these levels. If the ANC falls to less than  $1.0 \times 10^9 / L$  (1000/ $\mu L$ ) or the platelet count is less than  $50 \times 10^9 / L$  (50,000/ $\mu L$ ) during any cycle, the next cycle should be reduced by 50 mg/m<sup>2</sup>, but not below 100 mg/m<sup>2</sup>, the lowest recommended

dose (see Table 4). TEMOZOLOMIDE therapy can be continued until disease progression. In the clinical trial, treatment could be continued for a maximum of 2 years, but the optimum duration of therapy is not known.

**TABLE 4: Dosing Modification Table****TABLE 5: Daily Dose Calculations by Body Surface Area (BSA)**

Total BSA (m <sup>2</sup> )	75 mg/m <sup>2</sup> (mg daily)	150 mg/m <sup>2</sup> (mg daily)	200 mg/m <sup>2</sup> (mg daily)
1.0	75	150	200
1.1	82.5	165	220
1.2	90	180	240
1.3	97.5	195	260
1.4	105	210	280
1.5	112.5	225	300
1.6	120	240	320
1.7	127.5	255	340
1.8	135	270	360

1.9	142.5	285	380
2.0	150	300	400
2.1	157.5	315	420
2.2	165	330	440
2.3	172.5	345	460
2.4	180	360	480
2.5	187.5	375	500

**TABLE 6: Suggested Capsule Combinations Based on Daily Dose in Adults**

Number of Daily Capsules by Strength (mg)						
Total Daily Dose (mg)	250 mg	180 mg	140 mg	100 mg	20 mg	5 mg
75	0	0	0	0	3	3
82.5	0	0	0	0	4	0

90	0	0	0	0	4	2
97.5	0	0	0	1	0	0
105	0	0	0	1	0	1
112.5	0	0	0	1	0	2
120	0	0	0	1	1	0
127.5	0	0	0	1	1	1
135	0	0	0	1	1	3
142.5	0	0	1	0	0	0
150	0	0	1	0	0	2
157.5	0	0	1	0	1	0
165	0	0	1	0	1	1
172.5	0	0	1	0	1	2
180	0	1	0	0	0	0
187.5	0	1	0	0	0	1
195	0	1	0	0	0	3

200	0	1	0	0	1	0
210	0	0	0	2	0	2
220	0	0	0	2	1	0
225	0	0	0	2	1	1
240	0	0	1	1	0	0
255	1	0	0	0	0	1
260	1	0	0	0	0	2
270	1	0	0	0	1	0
280	0	0	2	0	0	0
285	0	0	2	0	0	1
300	0	0	0	3	0	0
315	0	0	0	3	0	3
320	0	1	1	0	0	0
330	0	1	1	0	0	2
340	0	1	1	0	1	0

345	0	1	1	0	1	1
360	0	2	0	0	0	0
375	0	2	0	0	0	3
380	0	1	0	2	0	0
400	0	0	0	4	0	0
420	0	0	3	0	0	0
440	0	0	3	0	1	0
460	0	2	0	1	0	0
480	0	1	0	3	0	0
500	2	0	0	0	0	0

## 2.2. Preparation and Administration

In clinical trials, TEMOZOLOMIDE was administered under both fasting and nonfasting conditions; however, absorption is affected by food, and

consistency of administration with respect to food is recommended. There are no dietary restrictions with TEMOZOLOMIDE. To reduce nausea and vomiting, TEMOZOLOMIDE should be taken on an empty stomach. Bedtime administration may be advised. Antiemetic therapy may be administered prior to and/or following administration of TEMOZOLOMIDE. TEMOZOLOMIDE capsules should not be opened or chewed. They should be swallowed whole with a glass of water. If capsules are accidentally opened or damaged, precautions should be taken to avoid inhalation or contact with the skin or mucous membranes.

### **3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

Temozolomide is available as hard capsules for oral

administration in 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg and 250 mg strengths.

### **4. CONTRAINDICATIONS**

- TEMOZOLOMIDE is contraindicated in patients who have a history of hypersensitivity reaction (such as urticaria, allergic reaction including anaphylaxis, toxic epidermal necrolysis, and Stevens-Johnson syndrome) to any of its components.
- TEMOZOLOMIDE is contraindicated in patients who have a history of hypersensitivity to dacarbazine (DTIC), since both drugs (temozolomide and dacarbazine) are metabolized to 5-(3-methyltriazene-1-yl)-imidazole-4-carboxamide (MTIC).
- TEMOZOLOMIDE is contraindicated in patients

who have Severe myelosuppression.

- TEMOZOLOMIDE is contraindicated for use during pregnancy and in women who intend to become pregnant.
- TEMOZOLOMIDE must not be used by breastfeeding women.

## 5. WARNINGS AND PRECAUTIONS

### 5.1. Myelosuppression

Patients treated with TEMOZOLAMIDE may experience myelosuppression, including prolonged pancytopenia, which may result in aplastic anemia, which in some cases has resulted in a fatal outcome. In some cases, exposure to concomitant medications associated with aplastic anemia, including

carbamazepine, phenytoin, and sulfamethoxazole/trimethoprim, complicates assessment. Prior to dosing, patients must have an absolute neutrophil count (ANC) greater than or equal to  $1.5 \times 10^9$  /L and a platelet count greater than or equal to  $100 \times 10^9$  /L. A complete blood count should be obtained on Day 22 (21 days after the first dose) or within 48 hours of that day, and weekly until the ANC is above  $1.5 \times 10^9$  /L and platelet count exceeds  $100 \times 10^9$  /L. Geriatric patients and women have been shown in clinical trials to have a higher risk of developing myelosuppression.

### 5.2. Myelodysplastic Syndrome

Cases of myelodysplastic syndrome and secondary malignancies, including myeloid leukemia, have been observed.

### **5.3. Opportunistic infections and reactivation of infections**

Opportunistic infections (such as *Pneumocystis jirovecii* pneumonia) and reactivation of infections (such as HBV, CMV) have been observed during the treatment with TMZ.

### **5.4. Pneumocystis Pneumonia**

For treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme: Prophylaxis against *Pneumocystis pneumonia* (PCP) is required for all patients receiving concomitant TEMOZOLOMIDE and radiotherapy for the 42-day regimen. There may be a higher occurrence of PCP when temozolomide is administered during a longer dosing regimen. However, all patients receiving temozolomide, particularly patients receiving steroids, should

be observed closely for the development of PCP regardless of the regimen. Cases of fatal respiratory failure have been reported in patients using TMZ, in particular in combination with dexamethasone or other steroids.

### **5.5. Hepatotoxicity**

Fatal and severe hepatotoxicity have been reported in patients receiving TEMOZOLOMIDE. Perform liver function tests at baseline, midway through the first cycle, prior to each subsequent cycle, and approximately two to four weeks after the last dose of TEMOZOLOMIDE. Postmarketing reports of hepatotoxicity have included liver function abnormalities, hepatitis, hepatic failure, cholestasis, hepatitis cholestasis, jaundice, cholelithiasis, hepatic steatosis, hepatic necrosis,



hepatic lesion, and hepatic encephalopathy.

### **5.6. HBV**

Hepatitis due to hepatitis B virus (HBV) reactivation, in some cases resulting in death, has been reported. Experts in liver disease should be consulted before treatment is initiated in patients with positive hepatitis B serology (including those with active disease). During treatment patients should be monitored and managed appropriately.

### **5.7. Laboratory Tests**

For the concomitant treatment phase with RT, a complete blood count should be obtained prior to initiation of treatment and weekly during treatment. For the 28-day treatment cycles, a complete blood count should be obtained prior to treatment on Day 1 and on Day 22 (21 days after

the first dose) of each cycle. Blood counts should be performed weekly until recovery if the ANC falls below  $1.5 \times 10^9$  /L and the platelet count falls below  $100 \times 10^9$  /L.

### **5.8. Use in Pregnancy**

TEMOZOLOMIDE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Administration of TEMOZOLOMIDE to rats and rabbits during organogenesis at 0.38 and 0.75 times the maximum recommended human dose (75 and 150 mg/m<sup>2</sup>), respectively, caused numerous fetal malformations of the external organs, soft tissues, and skeleton in both species.

### **5.9. Anti-emetic therapy**

Nausea and vomiting are very commonly associated with TMZ.

Anti-emetic therapy may be administered prior to or following administration of TMZ.

#### Adult patients with newly-diagnosed glioblastoma multiforme

Anti-emetic prophylaxis is recommended prior to the initial dose of concomitant phase and it is strongly recommended during the monotherapy phase.

#### Patients with recurrent or progressive malignant glioma

Patients who have experienced severe (Grade 3 or 4) vomiting in previous treatment cycles may require anti-emetic therapy.

### **5.10. Meningoencephalitis herpetic**

In post marketing cases, meningoencephalitis herpetic (including fatal cases) has been observed

in patients receiving TMZ in combination with radiotherapy, including cases of concomitant steroids administration.

### **5.11. Temozolomide resistance**

Increased MGMT (O-6-methylguanine-DNA methyltransferase) activity/levels within tumor tissue is associated with temozolomide resistance. Glioblastoma patients with decreased levels (due to methylated MGMT promoter) may be more likely to benefit from the combination of radiation therapy and temozolomide (Hegi 2008; Stupp 2009). Determination of MGMT status may be predictive for response to alkylating agents.

### **5.12. Women of childbearing potential**

Women of childbearing potential should be advised to use effective contraception to avoid pregnancy

while they are receiving TMZ.

### **5.13. Male fertility**

TMZ can have genotoxic effects. Therefore, men being treated with it should be advised not to father a child up to 6 months after receiving the last dose and to seek advice on cryoconservation of sperm prior to treatment, because of the possibility of irreversible infertility due to therapy with TMZ.

### **5.14. Effects on ability to drive and use machines**

TMZ has minor influence on the ability to drive and use machines due to fatigue and somnolence.

## **6. ADVERSE REACTIONS**

With CNS malignancies, it may be difficult to distinguish between CNS adverse events caused

by temozolomide versus the effects of progressive disease.

**>10%:**

**Cardiovascular:** Peripheral edema (11%)

**Central nervous system:** Fatigue (34% to 61%), headache (23% to 41%), seizure (6% to 23%), hemiparesis (18%), dizziness (5% to 12%), ataxia (8% to 11%)

**Dermatologic:** Alopecia (55%), skin rash (8% to 13%)

**Gastrointestinal:** Nausea (49% to 53%), vomiting (29% to 42%), constipation (22% to 33%), anorexia (9% to 27%), diarrhea (10% to 16%)

**Hematologic & oncologic:** Lymphocytopenia (grades 3/4: 55%), thrombocytopenia (grades 3/4: adults: 4% to 19%; children: 25%), neutropenia

(grades 3/4: adults: 8% to 14%; children: 20%),  
leukopenia (grades 3/4: 11%)

**Infection:** Viral infection (11%)

**Neuromuscular & skeletal:** Weakness (7% to 13%)

**Miscellaneous:** Fever (13%)

**1% to 10%:**

**Central nervous system:** Amnesia (10%), insomnia (4% to 10%), drowsiness (9%), paresthesia (9%), paresis (8%), anxiety (7%), memory impairment (7%), abnormal gait (6%), depression (6%), confusion (5%)

**Dermatologic:** Pruritus (5% to 8%), xeroderma (5%), erythema (1%)

**Endocrine & metabolic:** Hypercorticism (8%), weight gain (5%)

**Gastrointestinal:** Stomatitis (9%), abdominal pain (5% to 9%), dysphagia (7%), dysgeusia (5%)

**Genitourinary:** Urinary incontinence (8%), urinary tract infection (8%), mastalgia (females 6%), urinary frequency (6%)

**Hematologic & oncologic:** Anemia (grades 3/4: 4%)

**Hypersensitivity:** Hypersensitivity reaction ( $\leq 3\%$ )

**Neuromuscular & skeletal:** Back pain (8%), arthralgia (6%), myalgia (5%)

**Ophthalmic:** Blurred vision (5% to 8%), diplopia (5%), visual disturbance (visual deficit/vision changes 5%)

**Respiratory:** Pharyngitis (8%), upper respiratory tract infection (8%), cough (5% to 8%), sinusitis (6%), dyspnea (5%)

**Miscellaneous:** Radiation injury (2% maintenance

phase after radiotherapy)

**<1%, postmarketing, and/or case reports:**

Agitation, anaphylaxis, apathy, aplastic anemia, bacterial infection, cholestasis, cytomegalovirus disease (primary and reactivation), diabetes insipidus, emotional lability, erythema multiforme, febrile neutropenia, flu-like symptoms, fungal infection, hallucination, hematoma, hemorrhage, hepatitis, hepatitis B (reactivation), hepatotoxicity, herpes simplex infection, herpes zoster, hyperbilirubinemia, hyperglycemia, hypersensitivity pneumonitis, hypokalemia, increased serum alkaline phosphatase, increased serum transaminases, injection site reaction (erythema, irritation, pain, pruritus, swelling, warmth), interstitial pneumonitis, metastases (including myeloid leukemia), myelodysplastic

syndrome, neuropathy, opportunistic infection (including pneumocystosis), oral candidiasis, pancytopenia (may be prolonged), peripheral neuropathy, petechia, pneumonitis, pulmonary fibrosis, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, weight loss

## **7. DRUG INTERACTIONS**

### **Risk X (Avoid combination):**

BCG (Intravesical), Deferiprone, Dipyrrone, Natalizumab, Pimecrolimus, Tacrolimus (Topical), Vaccines (Live)

### **Risk D (Consider therapy modification):**

Echinacea, Fingolimod, Leflunomide, Lenograstim, Lipegfilgrastim, Nivolumab, Palifermin, Roflumilast, Tofacitinib, Vaccines (Inactivated)

### **Risk C (Monitor therapy):**

Chloramphenicol (Ophthalmic), Clozapine, Coccidioides immitis skin test, Denosumab, Ocrelizumab, Pidotimod, Promazine, Sipuleucel-T, Tofacitinib, Valproate products

## **8. USE IN SPECIAL POPULATIONS**

### **8.1. Pregnancy**

Pregnancy Category: **D**

TEMOZOLOMIDE can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Five consecutive days of oral temozolomide administration of 0.38 and 0.75 times the highest recommended human dose (75 and 150 mg/m<sup>2</sup>) in rats and rabbits, respectively, during the period of organogenesis caused numerous malformations of the external

and internal soft tissues and skeleton in both species. Doses equivalent to 0.75 times the highest recommended human dose (150 mg/m<sup>2</sup>) caused embryoletality in rats and rabbits as indicated by increased resorptions. There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if the patient becomes pregnant while taking this drug, the patient should be apprised of the potential hazard to a fetus. Women of childbearing potential should be advised to avoid becoming pregnant during therapy with TEMOZOLOMIDE.

Male and female patients should avoid pregnancy while receiving temozolomide.

### **8.2. Nursing Mothers**

It is not known whether this drug is excreted in

human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants and tumorigenicity shown for temozolomide in animal studies, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of TEMOZOLOMIDE to the mother.

### **8.3. Geriatric use**

Clinical studies of temozolomide did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and over to determine whether they responded differently from younger subjects. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious,

reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy. In the anaplastic astrocytoma study population, patients 70 years of age or older had a higher incidence of Grade 4 neutropenia and Grade 4 thrombocytopenia (2/8; 25%,  $P=0.31$  and 2/10; 20%,  $P=0.09$ , respectively) in the first cycle of therapy than patients under 70 years of age. In newly diagnosed patients with glioblastoma multiforme, the adverse reaction profile was similar in younger patients (< 65 years) vs. older ( $\geq 65$  years).

### **8.4. Pediatric use**

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

### **8.5. Renal Impairment**

No data are available on the administration of

TMZ in patients with renal impairment and dialysis patients. Caution should be exercised when TEMOZOLOMIDE is administered to patients with severe renal impairment.

### **8.6. Hepatic Impairment**

No data are available on the administration of TMZ in patients with severe hepatic impairment (Child's Class C). Caution should be exercised when TEMOZOLOMIDE is administered to patients with severe hepatic impairment.

## **9. OVERDOSAGE**

Doses of 500, 750, 1000, and 1250 mg/m<sup>2</sup> (total dose per cycle over 5 days) have been evaluated clinically in patients. Dose-limiting toxicity was

hematologic and was reported with any dose but is expected to be more severe at higher doses. An overdose of 2000 mg per day for 5 days was taken by one patient and the adverse reactions reported were pancytopenia, pyrexia, multi-organ failure, and death. There are reports of patients who have taken more than 5 days of treatment (up to 64 days), with adverse reactions reported including bone marrow suppression, which in some cases was severe and prolonged, and infections and resulted in death. In the event of an overdose, hematologic evaluation is needed. Supportive measures should be provided as necessary.

## **10. DESCRIPTION**

TEMOZOLOMIDE is an imidazotetrazine derivative.



The prodrug, temozolomide, is rapidly hydrolyzed to the active 5-(3-methyltriazene-1-yl) imidazole-4-carboxamide (MTIC) at neutral and alkaline pH values, with hydrolysis taking place even faster at alkaline pH.

AMITZO® is available as capsules, each capsule for oral use contains either 5 mg, 20 mg, 100 mg, 140 mg, 180 mg, or 250 mg of temozolomide. Inactive ingredients include lactose anhydrous, tartaric acid, stearic acid, sodium starch glycolate, colloidal silicon dioxide.

## 11. CLINICAL PHARMACOLOGY

### 11.1. Mechanism of Action

Temozolomide is not directly active but undergoes

rapid nonenzymatic conversion at physiologic pH to the reactive compound 5-(3-methyltriazene-1-yl)-imidazole-4-carboxamide (MTIC). The cytotoxicity of MTIC is thought to be primarily due to alkylation of DNA. Alkylation (methylation) occurs mainly at the O<sup>6</sup> and N<sup>7</sup> positions of guanine.

### 11.2. Pharmacokinetic

Absorption: Oral: Rapid and complete

Distribution:  $V_d$ : Parent drug: 0.4 L/kg; penetrates blood-brain barrier; CSF levels are ~35% to 39% of plasma levels (Yung 1999)

Protein binding: 15%

Metabolism: Prodrug, hydrolyzed to the active form, MTIC; MTIC is eventually eliminated as CO<sub>2</sub> and 5-aminoimidazole-4-carboxamide (AIC), a

natural constituent in urine; CYP isoenzymes play only a minor role in metabolism (of temozolomide and MTIC)

Bioavailability: Oral: 100% (on a mg-per-mg basis, IV temozolomide, infused over 90 minutes, is bioequivalent to an oral dose)

Half-life elimination: Mean: Parent drug: Children: 1.7 hours; Adults: 1.6-1.8 hours

Time to peak: Oral: Empty stomach: 1 hour; with food (high-fat meal): 2.25 hours

Excretion: Urine (~38%; parent drug 6%); feces <1%

Clearance: 5.5 L/hour/m<sup>2</sup>; women have a ~5% lower clearance than men (adjusted for body surface area); children 3-17 years have similar temozolomide clearance as adults

### **11.3. Pharmacokinetics in Special Populations**

#### **Gender**

A population pharmacokinetic analysis indicated that women have an approximately 5% lower clearance (adjusted for body surface area) for temozolomide than men.

#### **Geriatric**

A population pharmacokinetic analysis indicated that age (range: 19-78 years) has no influence on the pharmacokinetics of temozolomide

#### **Race**

The effect of race on the pharmacokinetics of temozolomide has not been studied.

## **Renal Impairment**

A population pharmacokinetic analysis indicated that creatinine clearance over the range of 36 to 130 mL/min/m<sup>2</sup> has no effect on the clearance of temozolomide after oral administration. The pharmacokinetics of temozolomide have not been studied in patients with severely impaired renal function (CLcr <36 mL/min/m<sup>2</sup>) Caution should be exercised when TEMOZOLOMIDE is administered to patients with severe renal impairment. TEMOZOLOMIDE has not been studied in patients on dialysis.

## **Tobacco Use**

A population pharmacokinetic analysis indicated that the oral clearance of temozolomide is similar in smokers and nonsmokers.

## **Hepatic Impairment**

A study showed that the pharmacokinetics of temozolomide in patients with mild-to-moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class I - II) were similar to those observed in patients with normal hepatic function. Caution should be exercised when temozolomide is administered to patients with severe hepatic impairment.

## **Effect of Other Drugs on Temozolomide Pharmacokinetics**

A population analysis indicated that administration of valproic acid decreases the clearance of temozolomide by about 5%. A population analysis did not demonstrate any influence of coadministered dexamethasone, prochlorperazine, phenytoin, carbamazepine, ondansetron, H<sub>2</sub>-receptor

antagonists, or phenobarbital on the clearance of orally administered temozolomide.

## **12. HOW SUPPLIED / STORAGE AND HANDLING**

### **12.1. How supplied**

Amitzo® (Temozolomide) has 2 kinds of packaging:

#### **Bottle as follows:**

5 capsules of 5 mg Temozolomide are in a bottle and one bottle is packaged in one box with a leaflet.

5 capsules of 20 mg Temozolomide are in a bottle and one bottle is packaged in one box with a leaflet.

5 capsules of 100 mg Temozolomide are in a bottle and one bottle is packaged in one box with a leaflet.

5 capsules of 140 mg Temozolomide are in a bottle

and one bottle is packaged in one box with a leaflet.

5 capsules of 180 mg Temozolomide are in a bottle and one bottle is packaged in one box with a leaflet.

5 capsules of 250 mg Temozolomide are in a bottle and one bottle is packaged in one box with a leaflet.

#### **Blister as follows:**

5 capsules of 5 mg Temozolomide are packaged in a blister and 4 blisters are packaged in one box with a leaflet. Each box contains 20 capsules.

5 capsules of 20 mg Temozolomide are packaged in a blister and 4 blisters are packaged in one box with a leaflet. Each box contains 20 capsules.

5 capsules of 100 mg Temozolomide are packaged in a blister and 4 blisters are packaged in one box with a leaflet. Each box contains 20 capsules.

5 capsules of 140 mg Temozolomide are packaged in a blister and 4 blisters are packaged in one box with a leaflet. Each box contains 20 capsules.

5 capsules of 180 mg Temozolomide are packaged in a blister and 4 blisters are packaged in one box with a leaflet. Each box contains 20 capsules.

5 capsules of 250 mg Temozolomide are packaged in a blister and 4 blisters are packaged in one box with a leaflet. Each box contains 20 capsules.

All mentioned packaging types may not be marketed.

### **12.2. Storage Conditions**

Store below 30° C and Keep away from light and moisture.

### **12.3. Handling and Disposal**

TEMOZOLOMIDE is a cytotoxic drug. Follow guidelines

for handling and disposal for cytotoxic drugs, including the use of gloves and other protective clothing to prevent skin contact. Several guidelines on this subject have been published. References for some of these guidelines are as below:

- NIOSH Alert: Preventing occupational exposures to antineoplastic and other hazardous drugs in healthcare settings. 2004. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication No. 2004-165.
- OSHA Technical Manual, TED 1-0.15A, Section VI: Chapter 2. Controlling Occupational Exposure to Hazardous Drugs. OSHA, 1999.

- American Society of Health-System Pharmacists. (2006) ASHP Guidelines on Handling Hazardous Drugs. Am J Health-Syst Pharm. 2006; 63:1172-1193.

Disclaimer: This leaflet was last approved in September 2019. This content should not be considered complete and may not include all the information needed to use TEMOZOLOMIDE safely and effectively.

To access the latest revision of this prescribing information, please visit our website:  
[www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

Last revision: September 2019



Manufacturing Authorization Holder & Manufacturing Site:  
NanoAlvand Co.  
Karaj-Alborz-Iran

W. 7 St., Simin Dasht Industrial Area, Karaj, Alborz, Iran

Tel: +9826-36671187

Fax: +9826-36671187

E-mail: [info@nanoalvand.com](mailto:info@nanoalvand.com)

URL: [www.nanoalvand.com](http://www.nanoalvand.com)

98.07.06. 04