

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

RIDOCA 5/20/100/140/180/250 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5/20/100/140/180/250 mg τεμοζολομίδης.

RIDOCA 5 mg:

Έκδοχο: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 87 mg άνυδρης λακτόζης.

RIDOCA 20 mg:

Έκδοχο: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 72 mg άνυδρης λακτόζης και κίτρινο sunset FCF (sunset yellow FCF) (E110).

RIDOCA 100 mg:

Έκδοχο: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 84 mg άνυδρης λακτόζης.

RIDOCA 140 mg:

Έκδοχο: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 117 mg άνυδρης λακτόζης.

RIDOCA 180 mg:

Έκδοχο: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 150 mg άνυδρης λακτόζης.

RIDOCA 250 mg:

Έκδοχο: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 209 mg άνυδρης λακτόζης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

RIDOCA 5 mg:

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα και πώμα, με δυο ραβδώσεις εντυπωμένες με πράσινη μελάνη στο πώμα και το «T 5 mg» εντυπωμένο με πράσινη μελάνη στο σώμα.

RIDOCA 20 mg:

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα και πώμα, με δυο ραβδώσεις εντυπωμένες με πορτοκαλί μελάνη στο πώμα και το «T 20 mg» εντυπωμένο με πορτοκαλί μελάνη στο σώμα.

RIDOCA 100 mg:

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα και πώμα, με δυο ραβδώσεις εντυπωμένες με ροζ μελάνη στο πώμα και το «T 100 mg» εντυπωμένο με ροζ μελάνη στο σώμα.

RIDOCA 140 mg:

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα και πώμα, με δυο ραβδώσεις εντυπωμένες με μπλε μελάνη στο πώμα και το «T 140 mg» εντυπωμένο με μπλε μελάνη στο σώμα.

RIDOCA 180 mg:

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα και πώμα, με δυο ραβδώσεις εντυπωμένες με κόκκινη μελάνη στο πώμα και το «T 180 mg» εντυπωμένο με κόκκινη μελάνη στο σώμα.

RIDOCA 250 mg:

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα και πώμα, με δυο ραβδώσεις εντυπωμένες με μαύρη μελάνη στο πώμα και το «T 250 mg» εντυπωμένο με μαύρη μελάνη στο σώμα.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Τα σκληρά καψάκια RIDOCA ενδείκνυνται για την θεραπεία:

- ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα συγχρησιμοποιούμενα με ακτινοθεραπεία (RT) και στη συνέχεια ως μονοθεραπεία.
- παιδιών από την ηλικία των τριών ετών, εφήβων και ενηλίκων ασθενών με κακόηθες γλοίωμα, όπως το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα, που εμφανίζει υποτροπή ή εξέλιξη μετά από καθιερωμένη θεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια RIDOCA πρέπει να συνταγογραφούνται μόνο από γιατρούς που έχουν εμπειρία στην ογκολογική θεραπεία όγκων του εγκεφάλου.

Μπορεί να χορηγηθεί αντιεμετική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Τα σκληρά καψάκια RIDOCA χορηγούνται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηόγησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (φάση μονοθεραπείας).

Φάση συγχρηόγησης

Η τεμοζολομίδη χορηγείται από το στόμα στη δόση των 75 mg/m² την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηόγούμενο με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά η καθυστέρηση ή ο τερματισμός της χορήγησης της τεμοζολομίδης θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με αιματολογικά και μη-αιματολογικά κριτήρια τοξικότητας. Η χορήγηση της τεμοζολομίδης μπορεί να συνεχιστεί καθ' όλη την περίοδο των 42 ημερών της περιόδου συγχρηόγησης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

- απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- αριθμός θρομβοκυττάρων $\geq 100 \times 10^9/l$
- κοινά κριτήρια τοξικότητας (CTC) μη-αιματολογική τοξικότητα \leq Βαθμού 1 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να πραγματοποιείται εβδομαδιαίως μία γενική εξέταση αίματος. Η χορήγηση της τεμοζολομίδης θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά ή να τερματίζεται οριστικά κατά τη διάρκεια της φάσης συγχρηόγησης σύμφωνα με τα αιματολογικά και μη-αιματολογικά κριτήρια τοξικότητας όπως σημειώνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης της τεμοζολομίδης κατά τη διάρκεια συγχρηόγησης ακτινοθεραπείας και τεμοζολομίδης

| Τοξικότητα | Διακοπή τεμοζολομίδης^a | Τερματισμός τεμοζολομίδης |
|---|--|----------------------------------|
| Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων | $\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$ | $< 0,5 \times 10^9/l$ |
| Αριθμός αιμοπεταλίων | ≥ 10 και $< 100 \times 10^9/l$ | $< 10 \times 10^9/l$ |
| CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, | CTC Βαθμός 2 | CTC Βαθμός 3 ή 4 |

| | | |
|--|--|--|
| έμετο) | | |
| ^α : Η θεραπεία με συγχρηγούμενη τεμοζολομίδα μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες από τις παρακάτω συνθήκες: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων $\geq 1,5 \times 10^9/l$, αριθμός θρομβοκυττάρων $\geq 100 \times 10^9/l$, CTC μη αιματολογική τοξικότητα \leq Βαθμού 1 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο). | | |

Φάση μονοθεραπείας

Τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης συγχρηγίσης τεμοζολομίδης + ακτινοθεραπείας, η τεμοζολομίδα χορηγείται για έως 6 κύκλους μονοθεραπείας. Η δόση στον Κύκλο 1 (μονοθεραπεία) είναι 150 mg/m² μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση αυξάνεται σταδιακά έως τα 200 mg/m² αν η CTC μη-αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού ≤ 2 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός θρομβοκυττάρων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν αυξηθεί βαθμιαία στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού πραγματοποιηθεί η βαθμιαία αύξηση της δόσης, η δόση παραμένει στα 200 mg/m² την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες του κάθε μεταγενέστερου κύκλου εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις δόσης και τερματισμοί χορήγησης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας μία γενική εξέταση αίματος θα πρέπει να πραγματοποιείται την 22η Ημέρα (21 ημέρες μετά την πρώτη δόση της τεμοζολομίδης). Η δόση της τεμοζολομίδης θα πρέπει να μειώνεται ή η χορήγηση να τερματίζεται σύμφωνα με τον Πίνακα 3.

Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της τεμοζολομίδης για μονοθεραπεία

| Δοσολογικό επίπεδο | Δόση (mg/m ² /ημέρα) | Παρατηρήσεις |
|--------------------|---------------------------------|---|
| -1 | 100 | Μείωση λόγω προγενέστερης τοξικότητας |
| 0 | 150 | Δόση κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1 |
| 1 | 200 | Δόση κατά τη διάρκεια των Κύκλων 2-6 σε απουσία τοξικότητας |

Πίνακας 3. Μείωση δόσης ή τερματισμός χορήγησης της τεμοζολομίδης κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας

| Τοξικότητα | Μείωση Τεμοζολομίδης κατά 1 δοσολογικό επίπεδο ^α | Τερματισμός Τεμοζολομίδης |
|--|---|---------------------------|
| Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων | $< 1,0 \times 10^9/l$ | Βλ. υποσημείωση β |
| Αριθμός θρομβοκυττάρων | $< 50 \times 10^9/l$ | Βλ. υποσημείωση β |
| CTC μη-αιματολογική Τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο) | CTC Βαθμός 3 | CTC Βαθμός 4 ^β |

^α: Τα δοσολογικά επίπεδα τεμοζολομίδης αναφέρονται στον Πίνακα 2.

^β: Η τεμοζολομίδα διακόπτεται εάν:

- το δοσολογικό επίπεδο -1 (100 mg/m²) προκαλεί ακόμη μη-αποδεκτή τοξικότητα
- η ίδια Βαθμού 3 μη-αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο) επανεμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοϊώμα:

Ένας κύκλος θεραπείας αποτελείται από 28 ημέρες. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η τεμοζολομίδα χορηγείται από το στόμα σε δόση 200 mg/m² μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μια διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο

28 ημέρες). Σε ασθενείς που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m² μία φορά την ημέρα, και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m² μία φορά την ημέρα, για 5 ημέρες εάν δεν εμφανισθεί αιματολογική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Παιδιατρικοί ασθενείς

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η τεμοζολομίδη πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή σε εξελισσόμενο κακόηθες γλοιώμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της τεμοζολομίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Η εμπειρία σε μεγαλύτερα παιδιά είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της τεμοζολομίδης ήταν συγκρίσιμη σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και σε εκείνους με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χορήγηση της τεμοζολομίδης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child's Class C) ή με νεφρική δυσλειτουργία. Βασιζόμενοι στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της τεμοζολομίδης, είναι απίθανο να απαιτούνται μειώσεις της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όταν η τεμοζολομίδη χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

Με βάση μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς ηλικίας 19-78 ετών, η κάθαρση της τεμοζολομίδης δεν επηρεάζεται από την ηλικία. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών) μοιάζουν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια RIDOCA θα πρέπει να χορηγούνται σε κατάσταση νηστείας.

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με ένα ποτήρι νερό και δεν πρέπει να ανοίγονται ή να μασώνται..

Εάν προκληθεί έμετος αφού χορηγηθεί η δόση, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί μια δεύτερη δόση εκείνη την ημέρα.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Υπερευαισθησία στη δακαρβαζίνη (DTIC).

Σοβαρή μυελοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Πνευμονία από *Pneumocystis carinii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση τεμοζολομίδης και ακτινοθεραπείας σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών, δείχθηκε ότι διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο για ανάπτυξη πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη έναντι της PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορήγηση τεμοζολομίδης και ακτινοθεραπείας για το σχήμα

των 42 ημερών (με ένα μέγιστο 49 ημερών) ανεξάρτητα από τον αριθμό των λεμφοκυττάρων. Εάν εμφανιστεί λεμφοπενία, θα πρέπει να συνεχίσουν την προφύλαξη μέχρι την υποχώρηση της λεμφοπενίας σε βαθμό ≤ 1 .

Μπορεί να υπάρξει συχνότερη εμφάνιση της PCP όταν η τεμοζολομίδη χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν τεμοζολομίδη, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP, ανεξάρτητα από το σχήμα.

Κακοήθειες

Περιπτώσεις μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου και δευτερογενών κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας, έχουν επίσης αναφερθεί πολύ σπάνια (βλ. παράγραφο 4.8).

Αντιεμετική αγωγή

Η ναυτία και ο έμετος σχετίζονται πολύ συχνά με την τεμοζολομίδη.

Μπορεί να χορηγηθεί αντιεμετική θεραπεία πριν από ή μετά τη χορήγηση της τεμοζολομίδης.

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Συνιστάται αντιεμετική προφύλαξη πριν την αρχική δόση της φάσης συγχορήγησης και συνιστάται έντονα κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας.

Ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

Οι ασθενείς που εμφάνισαν σοβαρό (3ου ή 4ου Βαθμού) έμετο σε προηγούμενους κύκλους θεραπείας μπορεί να χρειασθούν αντιεμετική θεραπεία.

Εργαστηριακές παράμετροι

Πριν τη χορήγηση, πρέπει να ικανοποιούνται οι παρακάτω εργαστηριακές παράμετροι: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. Πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος την 22η Ημέρα (21 ημέρες μετά την πρώτη δόση) ή εντός 48 ωρών από εκείνη την ημέρα, και κάθε εβδομάδα μέχρις ότου ο ANC να υπερβαίνει τα $1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων να υπερβαίνει τα $100 \times 10^9/l$. Εάν ο ANC μειωθεί σε $< 1,0 \times 10^9/l$ ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε κύκλου, ο επόμενος κύκλος πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 και 200 mg/m^2 . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg/m^2 .

Παιδιατρική χρήση

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από τη χρήση της τεμοζολομίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Η εμπειρία σε μεγαλύτερα παιδιά και εφήβους είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών)

Οι ηλικιωμένοι ασθενείς φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Γι' αυτό η τεμοζολομίδη θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Άρρενες ασθενείς

Θα πρέπει να συστήνεται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με τεμοζολομίδη να μην τεκνοποιήσουν για διάστημα έως και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, έλλειψη της Lapp λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

RIDOCA 20 mg:

Το έκδοχο κίτρινο sunset FCF (sunset yellow FCF) (E110) που περιλαμβάνεται στο κέλυφος των καψακίων μπορεί να προκαλέσει αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

Σε μια ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η συγχχορήγηση της τεμοζολομίδης με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της τεμοζολομίδης ή στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμίδιο (MTIC).

Η συγχχορήγηση της τεμοζολομίδης με τροφή είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση κατά 33 % της C_{max} και κατά 9 % του εμβαδού κάτω από την καμπύλη (AUC).

Καθώς δεν μπορεί να αποκλεισθεί ότι η μεταβολή στη C_{max} είναι κλινικά σημαντική, το RIDOCA θα πρέπει να χορηγείται χωρίς τροφή.

Βασιζόμενοι σε μία πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε δοκιμές φάσης II, η συγχχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωπεραζίνης, φαινοτοΐνης, καρβαμαζεπίνης, ονδασετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων, ή φαινοβαρβιτάλης δεν μετέβαλε την κάθαρση της τεμοζολομίδης. Η συγχχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της τεμοζολομίδης.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να διευκρινίσουν την επίδραση της τεμοζολομίδης στο μεταβολισμό ή την αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, καθώς η τεμοζολομίδα δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρωτεϊνική σύνδεση, είναι απίθανο να επηρεάσει την φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

Η χρήση της τεμοζολομίδης σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες που προκαλούν μυελοκαταστολή μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα μυελοκαταστολής.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες, σε αρουραίους και κουνέλια που έλαβαν δόση 150 mg/m² τεμοζολομίδης, καταδείχτηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3).

Τα σκληρά καψάκια RIDOCA δεν θα πρέπει να χορηγούνται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει εξετασθεί, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο. Σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης ενόσω λαμβάνουν τεμοζολομίδα.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η τεμοζολομίδα αποβάλλεται στο μητρικό γάλα, συνεπώς, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται ενόσω λαμβάνεται θεραπεία με τεμοζολομίδα.

Γονιμότητα στους άνδρες

Η τεμοζολομίδα μπορεί να έχει γονοτοξικές επιδράσεις. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να συστήνεται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με τεμοζολομίδα να μην τεκνοποιήσουν για διάστημα έως και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάνυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας να σημειωθεί μη-αναστρέψιμη βλάβη της γονιμότητας εξαιτίας της θεραπείας με την τεμοζολομίδα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Η ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών μπορεί να είναι μειωμένες σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με τεμοζολομίδη λόγω κόπωσης και υπνηλίας.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με τεμοζολομίδη, είτε σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία ή ως μονοθεραπεία μετά από ακτινοθεραπεία για νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, είτε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη γλοίωμα, οι πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν παρόμοιες: ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, κεφαλαλγία και κόπωση. Σπασμοί αναφέρθηκαν πολύ συχνά σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα που έλαβαν μονοθεραπεία, και αναφέρθηκε πολύ συχνά εξάνθημα σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα που έλαβαν τεμοζολομίδη ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία καθώς και ως μονοθεραπεία, και συχνά σε υποτροπιάζον γλοίωμα. Οι περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν συχνά ή πολύ συχνά και στις δύο ενδείξεις (Πίνακες 4 και 5): η συχνότητα των εργαστηριακών ευρημάτων βαθμού 3-4 παρατίθεται μετά από κάθε πίνακα.

Στους πίνακες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και τη συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ο Πίνακας 4 παρέχει εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα κατά τη διάρκεια της φάσης συγχροήγησης και της φάσης μονοθεραπείας.

| Πίνακας 4: Εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας κατά τη διάρκεια των φάσεων συγχροήγησης και μονοθεραπείας σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα | | |
|--|---|--|
| Κατηγορία Οργανικού Συστήματος | Τεμοζολομίδη+ συγχροηγούμενη ακτινοθεραπεία n=288* | Μονοθεραπεία με τεμοζολομίδη n=224 |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | | |
| Συχνές: | Λοίμωξη, απλός έρπητας, λοίμωξη τραύματος, φαρυγγίτιδα, στοματική καντιντίαση | Λοίμωξη, στοματική καντιντίαση |
| Όχι συχνές: | | Απλός έρπητας, έρπης ζωστήρας, γριπώδης συνδρομή |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | | |
| Συχνές: | Ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία | Εμπύρετη ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία |
| Όχι συχνές: | Εμπύρετη ουδετεροπενία, | Λεμφοπενία, πετέχειες |

| | | |
|--|--|---|
| | αναιμία | |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος | | |
| Όχι συχνές: | Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing | Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing |
| Διαταραχή του μεταβολισμού και της θρέψης | | |
| Πολύ συχνές: | Ανορεξία | Ανορεξία |
| Συχνές: | Υπεργλυκαιμία, σωματικό βάρος μειωμένο | Σωματικό βάρος μειωμένο |
| Όχι συχνές: | Υποκαλιαιμία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένο σωματικό βάρος | Υπεργλυκαιμία, αυξημένο σωματικό βάρος |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | | |
| Συχνές: | Άγχος, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία | Άγχος, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία |
| Όχι συχνές: | Διέγερση, απάθεια, διαταραχές συμπεριφοράς, κατάθλιψη, ψευδαίσθηση | Ψευδαίσθηση, αμνησία |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | | |
| Πολύ συχνές: | Κεφαλαλγία | Σπασμοί, κεφαλαλγία |
| Συχνές: | Σπασμοί, μειωμένη συνείδηση, υπνηλία, αφασία, διαταραχή ισορροπίας, ζάλη, σύγχυση, διαταραχή μνήμης, διαταραχή συγκέντρωσης, νευροπάθεια, παραισθησία, διαταραχή λόγου, τρόμος | Ημιπάρεση, αφασία, διαταραχή ισορροπίας, υπνηλία, σύγχυση, ζάλη, διαταραγμένη μνήμη, διαταραγμένη συγκέντρωση, δυσφασία, νευρολογική διαταραχή (ΜΑΚ), νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, διαταραχή λόγου, τρόμος |
| Όχι συχνές: | Επιληπτική κατάσταση (<i>status epilepticus</i>), εξωπυραμδική διαταραχή, ημιπάρεση, αταξία, διαταραχή νόησης, δυσφασία, μη-φυσιολογικό βάδισμα, υπεραισθησία, υπαισθησία, νευρολογική διαταραχή (ΜΑΚ), περιφερική νευροπάθεια | Ημιπληγία, αταξία, μη-φυσιολογικός συντονισμός, μη-φυσιολογικό βάδισμα, υπεραισθησία, διαταραχή αισθητικότητας |
| Οφθαλμικές διαταραχές | | |
| Συχνές: | Θάμβος όρασης | Έλλειμμα στα οπτικά πεδία, θάμβος όρασης, διπλωπία |
| Όχι συχνές: | Ημιανοψία, μειωμένη οπτική οξύτητα, διαταραχή όρασης, έλαττώματα στα οπτικά πεδία, πόνος του οφθαλμού | Μειωμένη οπτική οξύτητα, πόνος του οφθαλμού, ξηροφθαλμία |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | | |
| Συχνές: | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές |
| Όχι συχνές: | Μέση ωτίτιδα, εμβοές, υπερακοΐα, ωταλγία | Κώφωση, ίλιγγος, ωταλγία |
| Καρδιακές διαταραχές | | |

| | | |
|---|--|---|
| Όχι συχνές: | Αίσθημα παλμών | |
| Αγγειακές διαταραχές | | |
| Συχνές: | Αιμορραγία, οίδημα, οίδημα κάτω άκρου | Αιμορραγία, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, οίδημα κάτω άκρου |
| Όχι συχνές: | Εγκεφαλική αιμορραγία, υπέρταση | Πνευμονική εμβολή, οίδημα, περιφερικό οίδημα |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | | |
| Συχνές: | Δύσπνοια, βήχας | Δύσπνοια, βήχας |
| Όχι συχνές: | Πνευμονία, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση | Πνευμονία, παραρρινοκολπίτιδα, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | | |
| Πολύ συχνές: | Δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος | Δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος |
| Συχνές: | Στοματίτιδα, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσφαγία | Στοματίτιδα, διάρροια, δυσπεψία, δυσφαγία, ξηροστομία |
| Όχι συχνές: | | Διάταση κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχές του γαστρεντερικού (ΜΑΚ), γαστρεντερίτιδα, αιμορροΐδες |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | | |
| Πολύ συχνές: | Εξάνθημα, αλωπεκία | Εξάνθημα, αλωπεκία |
| Συχνές: | Δερματίτιδα, ξηροδερμία, ερύθημα, κνησμός | Ξηροδερμία, κνησμός |
| Όχι συχνές: | Αποφολίδωση δέρματος, αντίδραση φωτοευαισθησίας, μη-φυσιολογική μελάγχρωση | Ερύθημα, μηφυσιολογική μελάγχρωση, εφίδρωση αυξημένη |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού | | |
| Συχνές: | Μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία | Μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, μυοσκελετικό άλγος, μυαλγία |
| Όχι συχνές: | Μυοπάθεια, οσφυαλγία, μυοσκελετικό άλγος, μυαλγία | Μυοπάθεια, οσφυαλγία |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | | |
| Συχνές: | Συχνουρία, ακράτεια ούρων | Ακράτεια ούρων |
| Όχι συχνές: | | Δυσουρία |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | | |
| Όχι συχνές: | Ανικανότητα | Κολπική αιμορραγία, μηνόρραγια, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | | |
| Πολύ συχνές: | Κόπωση | Κόπωση |
| Συχνές: | Αλλεργική αντίδραση, πυρετός, | Αλλεργική αντίδραση, πυρετός, |

| | | |
|-------------------------------|---|---|
| | βλάβη εξ' ακτινοβολήσης, οίδημα προσώπου, άλγος, αλλοίωση γεύσης | βλάβη εξ' ακτινοβολήσης, άλγος, αλλοίωση γεύσης |
| Όχι συχνές: | Εξασθένηση, έξαψη, εξάψεις, επιδεινωθείσα κατάσταση, ρίγη, δυσχρωματισμός της γλώσσας, παροσμία, δίψα | Εξασθένηση, οίδημα προσώπου, άλγος, επιδεινωθείσα κατάσταση, ρίγη, διαταραχή οδόντος, αλλοίωση γεύσης |
| Παρακλινικές εξετάσεις | | |
| Συχνές: | Αυξημένη ALT | Αυξημένη ALT |
| Όχι συχνές: | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αυξημένη γ- GT, αυξημένη AST | |

* Ένας ασθενής ο οποίος είχε τυχαιοποιηθεί στο σκέλος RT μόνο, έλαβε Τεμοζολομίδη + RT.

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Παρατηρήθηκε μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία και θρομβοπενία), η οποία είναι γνωστή δόσοπεριοριστική τοξικότητα για τους περισσότερους κυτταροτοξικούς παράγοντες, περιλαμβανομένης της τεμοζολομίδης. Όταν μη-φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές και ανεπιθύμητες ενέργειες συνδυάστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης συγχρόνησης και της φάσης μονοθεραπείας, παρατηρήθηκαν διαταραχές των ουδετερόφιλων Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, που περιελάμβαναν ουδετεροπενικά συμβάματα, στο 8 % των ασθενών. Θρομβοκυτταρικές διαταραχές Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, που περιελάμβαναν θρομβοπενικά συμβάματα παρατηρήθηκαν στο 14 % των ασθενών που έλαβαν τεμοζολομίδη.

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακήθες γλοίωμα

Σε κλινικές μελέτες, οι συχνότερα εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, που συσχετιζόνταν με την θεραπεία, ήταν γαστρεντερικές διαταραχές, ειδικότερα ναυτία (43 %) και έμετος (36 %). Οι ανεπιθύμητες αυτές αντιδράσεις ήταν συνήθως 1ου ή 2ου βαθμού (0 - 5 περιστατικά εμέτου σε 24 ώρες) και ήταν είτε αυτοπεριοριζόμενες ή εύκολα ελεγχόμενες με την καθιερωμένη αντιεμετική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ναυτίας και εμέτου ήταν 4 %.

Ο Πίνακας 5 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών για υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακήθες γλοίωμα και μετά την κυκλοφορία της τεμοζολομίδης.

| | |
|---|---|
| <i>Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακήθες γλοίωμα</i> | |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις | |
| Σπάνιες: | Ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της PCP |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος | |
| Πολύ συχνές: | Ουδετεροπενία ή λεμφοπενία (βαθμού 3-4), θρομβοπενία (βαθμού 3-4) |
| Όχι συχνές: | Πανκυτταροπενία, αναιμία (βαθμού 3-4), λευκοπενία |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | |
| Πολύ συχνές: | Ανορεξία |
| Συχνές: | Μείωση σωματικού βάρους |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | |
| Πολύ συχνές: | Κεφαλαλγία |
| Συχνές: | Υπνηλία, ζάλη, παραισθησία |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | |
| Συχνές: | Δύσπνοια |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος | |

| | |
|--|---|
| Πολύ συχνές: | Έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα |
| Συχνές: | Διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσπενία |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | |
| Συχνές: | Εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία |
| Πολύ σπάνιες: | Πολύμορφο ερύθημα, ερυθροδερμία, κνίδωση, εξάνθημα |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | |
| Πολύ συχνές: | Κόπωση |
| Συχνές: | Πυρετός, εξασθένηση, ρίγη, αίσθημα κακουχίας, άλγος, αλλοίωση της γεύσης |
| Πολύ σπάνιες: | Αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, αγγειοοίδημα |

Εργαστηριακά αποτελέσματα:

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακόηθες γλοιώμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία και/ή διακοπή της τεμοζολομίδης σε 8 % και 4 % των ασθενών, αντίστοιχα. Η μυελοκαταστολή ήταν προβλέψιμη (συνήθως στους πρώτους κύκλους, με το ναδίρ μεταξύ Ημέρας 21 και Ημέρας 28), και η ανάρρωση ήταν γρήγορη, συνήθως μέσα σε 1-2 εβδομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν ενδείξεις συσσωρευτικής μυελοκαταστολής. Η ύπαρξη θρομβοπενίας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας, και η ύπαρξη ουδετεροπενίας ή λευκοπενίας μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης.

Φύλο

Σε μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση της εμπειρίας από κλινικές δοκιμές υπήρχαν 101 θήλεα και 169 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι ελάχιστοι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι ελάχιστοι αριθμοί αιμοπεταλίων. Υπήρχαν υψηλότερα ποσοστά ουδετεροπενίας Βαθμού 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 12 % έναντι 5 %, και θρομβοπενίας ($< 20 \times 10^9/l$), 9 % έναντι 3 %, στις γυναίκες έναντι των ανδρών στον πρώτο κύκλο της θεραπείας. Σε μία ομάδα δεδομένων από 400 άτομα με υποτροπιάζον γλοιώμα, ουδετεροπενία Βαθμού 4 εμφανίστηκε στο 8 % των θηλέων έναντι του 4 % των αρρένων ατόμων και θρομβοπενία Βαθμού 4 στο 8 % των θηλέων έναντι του 3 % των αρρένων ατόμων στον πρώτο κύκλο της θεραπείας. Σε μία μελέτη 288 ατόμων με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, ουδετεροπενία Βαθμού 4 εμφανίστηκε στο 3 % των θηλέων έναντι του 0 % των αρρένων ατόμων και θρομβοπενία Βαθμού 4 στο 1 % των θηλέων έναντι του 0 % των αρρένων ατόμων στον πρώτο κύκλο της θεραπείας.

Εμπειρία μετά από την κυκλοφορία του φαρμάκου

Οι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, και ειδικά οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, έχουν συσχετιστεί με δυνητικό κίνδυνο μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) και δευτεροπαθών κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις MDS και δευτεροπαθών κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που συμπεριελάμβαναν τεμοζολομίδη. Πολύ σπάνια έχει αναφερθεί παρατεταμένη πανκυτταροπενία, η οποία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα απλαστική αναιμία.

Περιπτώσεις τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και συνδρόμου Stevens-Johnson έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιπτώσεις διάμεσης πνευμονίτιδας/πνευμονίτιδας.

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m² (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη

από έναν ασθενή και οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολυοργανική ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες θεραπείας (μέχρι και 64 ημέρες) με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις, σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη το θάνατο. Στην περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, χρειάζεται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλοι αλκυλιούντες παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03.

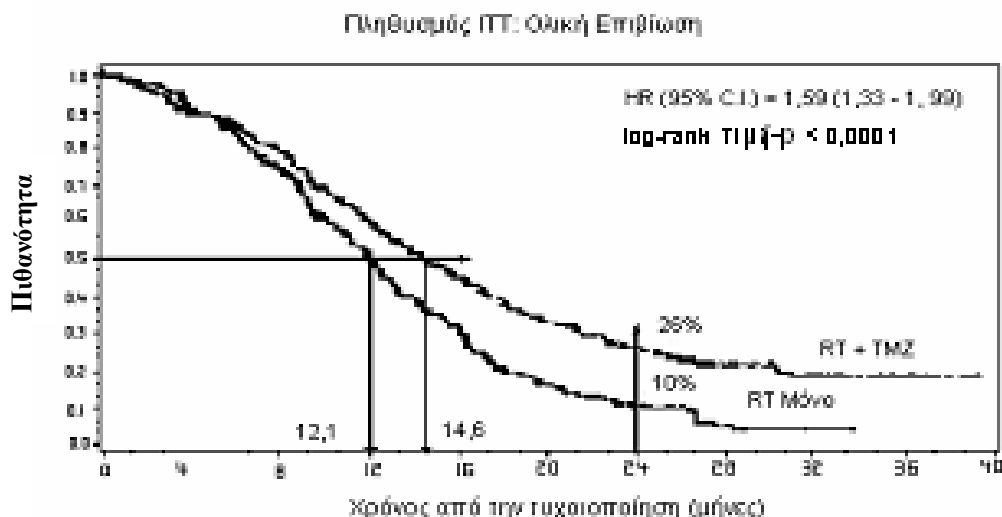
Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζένη, που σε φυσιολογικό pH υφίσταται ταχεία χημική μετατροπή προς τη δραστική ένωση μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στην θέση O6 της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στην θέση N7. Οι κυτταροτοξικές βλάβες που ακολουθούν, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη-φυσιολογική διόρθωση της μεθυλίωσης.

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε τεμοζολομίδη + RT (n=287) ή μονοθεραπεία RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους τεμοζολομίδης + RT έλαβαν συγχωρηγούμενη τεμοζολομίδη (75 mg/m²) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη μέρα της RT μέχρι την τελευταία μέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Αυτό ακολουθήθηκε από μονοθεραπεία με τεμοζολομίδη (150 - 200 mg/m²) την 1η - 5η Ημέρα κάθε κύκλου 28 ημερών για έως 6 κύκλους, ξεκινώντας 4 εβδομάδες μετά το τέλος της RT. Οι ασθενείς στο σκέλος ελέγχου έλαβαν μόνο RT. Προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis carinii* (PCP) απαιτείτο κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με τεμοζολομίδη.

Η τεμοζολομίδη χορηγήθηκε ως σωστική θεραπεία στη φάση παρακολούθησης σε 161 ασθενείς από τους 282 (57 %) στο σκέλος με μονοθεραπεία RT, και σε 62 ασθενείς από τους 277 (22 %) στο σκέλος τεμοζολομίδης + RT.

Ο σχετικός κίνδυνος (HR) για την συνολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33 - 1,91) με log-rank p < 0,0001 υπέρ του σκέλους της τεμοζολομίδης. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + τεμοζολομίδη. Η προσθήκη της συγχωρηγούμενης τεμοζολομίδης στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με τεμοζολομίδη στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης συγκριτικά με την αποκλειστική RT (Σχήμα 1).



Σχήμα 1 Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για συνολική επιβίωση (πληθυσμός με Πρόθεση προς Θεραπεία)

Τα αποτελέσματα της δοκιμής δεν είχαν συνέχεια στην υποομάδα των ασθενών με πτωχή κατάσταση ικανότητας (WHO PS=2, n=70), όπου η ολική επιβίωση και ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν παρόμοια και στα δύο σκέλη. Παρόλα αυτά, σ' αυτή την ομάδα ασθενών δε φαίνεται να υπάρχουν μη-αποδεκτοί κίνδυνοι.

Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (κατάσταση ικανότητας κατά Karnofsky [KPS] ≥ 70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και ακτινοθεραπεία, βασίστηκαν σε δύο κλινικές μελέτες με από του στόματος χορηγούμενη τεμοζολομίδη. Η μία ήταν μία μη -υγκριτική μελέτη σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία), και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη αναφοράς της τεμοζολομίδης έναντι της προκαρβαζίνης σε ένα σύνολο 225 ασθενών (67 % έλαβαν προηγούμενα αγωγή με χημειοθεραπεία που βασιζόταν σε νιτροζουρία). Και στις δύο μελέτες, το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση (PFS) οριζόμενη με τομογραφίες MRI ή η νευρολογική επιδείνωση. Στη μη-συγκριτική μελέτη, η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση ήταν 2,1 μήνες, και η συνολική διάμεση επιβίωση 5,4 μήνες. Το βασισμένο σε τομογραφίες MRI ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο μελέτη αναφοράς, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την τεμοζολομίδη από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – δοκιμασία χ^2 p = 0,008) με διάμεση PFS 2,89 και 1,88 μήνες αντίστοιχα (log rank p = 0,0063). Η διάμεση επιβίωση ήταν 7,34 και 5,66 μήνες για την τεμοζολομίδη και την προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank p = 0,33). Στους 6 μήνες, το κλάσμα των ασθενών που επιβίωσαν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της τεμοζολομίδης (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (δοκιμασία χ^2 p = 0,019). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν τιμή KPS=80 ή υψηλότερη.

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την τεμοζολομίδη σε σχέση με την προκαρβαζίνη όπως ήταν τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης ικανότητας (μείωση σε KPS < 70 ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την εξέλιξη σ' αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 μέχρι 2,1 μήνες περισσότερο για την τεμοζολομίδη σε σύγκριση με την προκαρβαζίνη (log rank p = < 0,01 έως 0,03).

Υποτροπιάζον αναπλαστικό αστροκύτωμα

Σε μία πολυκεντρική, προοπτική μελέτη φάσης II, στην οποία αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της από του στόματος χορηγούμενης τεμοζολομίδης στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση ήταν 5,4 μήνες.

Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 14,6 μήνες. Το ποσοστό ανταπόκρισης, βάσει της αξιολόγησης του κεντρικού εξεταστή, ήταν 35 % (13 πλήρεις ανταποκρίσεις, CR, και 43 μερικές ανταποκρίσεις, PR) για τον πληθυσμό με Πρόθεση προς Θεραπείας (ITT) n=162. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνιαία ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια ως προς τα αποτελέσματα με την ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικής αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς εξέλιξη της νόσου συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Η από του στόματος χορηγούμενη τεμοζολομίδη έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3-18 ετών) με υποτροπιάζον γλοιώμα εγκεφαλικού στελέχους ή υποτροπιάζον αστροκύτωμα υψηλού βαθμού, σε ένα σχήμα χορηγούμενο ημερησίως για 5 ημέρες κάθε 28 ημέρες. Η ανεκτικότητα στην τεμοζολομίδη είναι παρόμοια με των ενηλίκων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η τεμοζολομίδη υδρολύεται αυθόρμητα σε φυσιολογικό pH αρχικά προς το ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυθόρμητα σε 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), μια γνωστή ενδιάμεση ένωση στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του νουκλεϊκού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι η δραστική αλκυλιωτική ένωση. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται αρχικά στην αλκυλίωση του DNA κυρίως στις θέσεις O6 και N7 της γουανίνης. Σχετικά με την AUC της τεμοζολομίδης, η έκθεση στο MTIC και AIC είναι ~ 2,4 % και 23 %, αντίστοιχα. *In vivo*, ο $t_{1/2}$ του MTIC ήταν παρόμοιος με αυτόν της τεμοζολομίδης, 1,8 ώρες.

Απορρόφηση

Μετά από χορήγηση από το στόμα σε ενήλικες ασθενείς, η τεμοζολομίδη απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται γρήγορα, μόλις 20 λεπτά μετά από τη χορήγηση της δόσης (μέσος χρόνος μεταξύ 0,5 και 1,5 ώρες). Μετά την από του στόματος χορήγηση επισημασμένης με ^{14}C τεμοζολομίδης, τα μέσα επίπεδα αποβολής ^{14}C από τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 7 ημερών μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν 0,8 % υποδηλώνοντας πλήρη απορρόφηση.

Κατανομή

Η τεμοζολομίδη εμφανίζει χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνικής σύνδεσης (10 % έως 20 %) και συνεπώς δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με ουσίες που έχουν υψηλή πρωτεϊνική σύνδεση. Απεικονιστικές εξετάσεις PET (Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων) σε ανθρώπους και τα προκλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η τεμοζολομίδη διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διείσδυση στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή. Η έκθεση του CSF βασιζόμενη στην AUC της τεμοζολομίδης ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα, το οποίο είναι συμβατό με δεδομένα από πειραματόζωα.

Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής ($t_{1/2}$) στο πλάσμα είναι περίπου 1,8 ώρες. Η κύρια οδός αποβολής ^{14}C είναι δια των νεφρών. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ποσοστό περίπου 5 % έως 10 % της δόσης εμφανίζεται αναλλοίωτο στα ούρα κατά τη διάρκεια 24 ωρών, και το υπόλοιπο αποβάλλεται ως τεμοζολομίδη στην μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδης (AIC) ή ως μη-ταυτοποιημένοι πολικοί μεταβολίτες.

Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξάνονται κατά δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Η κάθαρση στο πλάσμα, ο όγκος κατανομής και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι ανεξάρτητοι από τη δόση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Η πληθυσμιακή ανάλυση της φαρμακοκινητικής της τεμοζολομίδης αποκάλυψε ότι η κάθαρση της τεμοζολομίδης στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας, ή του καπνίσματος. Σε μία ξεχωριστή φαρμακοκινητική μελέτη, τα χαρακτηριστικά της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 1.000 mg/m² ανά κύκλο τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ένα μονό κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε αρουραίους και σκύλους. Οι κύριοι στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό ενώ, σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των αρουραίων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες από τις τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων ενεργειών στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης, και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ως κλινικά σημαντικό.

Η τεμοζολομίδη είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η τεμοζολομίδη είναι περισσότερο τοξική στους αρουραίους και στους σκύλους απ' ό,τι στον άνθρωπο, και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους αρουραίους και τους σκύλους. Οι σχετιζόμενες με τη δόση μειώσεις των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι είναι ευαίσθητοι δείκτες της τοξικότητας. Μια ποικιλία νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρκινωμάτων του μαστού, του κερατοακανθώματος του δέρματος και του αδενώματος των βασικών κυττάρων παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε αρουραίους, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι αρουραίοι εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογονικές δράσεις της τεμοζολομιδής, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της χορήγησης. Αυτή η λανθάνουσα περίοδος είναι πολύ βραχεία, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

Τα αποτελέσματα των δοκιμασιών Ames/salmonella και δοκιμασιών για χρωμοσωμικές παρεκκλίσεις των Ανθρώπινων Λεμφοκυττάρων του Περιφερικού Αίματος (HPBL) έδειξαν θετική μεταλλαξιογόνο ανταπόκριση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

RIDOCA 5 mg:

Περιεχόμενα καψακίου

Ανυδρη λακτόζη
Αμυλο-γλυκολικό νάτριο τύπου A
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου
Τρυγικό οξύ
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Σέλλακ
Προπυλενογλυκόλη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)
Λάκκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)

RIDOCA 20 mg:

Περιεχόμενα καψακίου
Ανυδρη λακτόζη
Αμυλο-γλυκολικό νάτριο τύπου A
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου
Τρυγικό οξύ
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου
Ζελατίνη
Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Μελάνι εκτύπωσης
Σέλλακ
Προπυλενογλυκόλη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)
Λάκκα αργιλίου κίτρινο Sunset FCF (sunset yellow FCF) (E110)

RIDOCA 100 mg:

Περιεχόμενα καψακίου
Ανυδρη λακτόζη
Αμυλο-γλυκολικό Νάτριο τύπου A
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου
Τρυγικό οξύ
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου
Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης
Σέλλακ
Προπυλενογλυκόλη
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)
Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E172)
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

RIDOCA 140 mg:

Περιεχόμενα καψακίου
Ανυδρη λακτόζη
Αμυλο-γλυκολικό νάτριο τύπου A
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου
Τρυγικό οξύ
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου
Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης
Σέλλακ
Προπυλενογλυκόλη
Λάκκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης (E132)

RIDOCA 180 mg:

Περιεχόμενα καψακίου

Ανυδρη λακτόζη
Αμυλο-γλυκολικό νάτριο τύπου A
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου
Τρυγικό οξύ
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Σέλλακ
Προπυλενογλυκόλη
Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (E172)

RIDOCA 250 mg:

Περιεχόμενα καψακίου

Ανυδρη λακτόζη
Αμυλο-γλυκολικό νάτριο τύπου A
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο πυριτίου
Τρυγικό οξύ
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη
Διοξείδιο τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης

Σέλλακ
Μέλαν οξείδιο σιδήρου (E172)
Προπυλενογλυκόλη

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία. Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται από την υγρασία.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κεχριμπαρόχρωμες γυάλινες φιάλες με λευκά πάματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο εξοπλισμένα με επαγωγικό σφράγισμα από πολυαιθυλένιο, που περιέχουν 5 ή 20 καψάκια.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

1. Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αμοιβαία /αποκεντρωμένη διαδικασία:
Φιάλες που περιέχουν 5 ή 20 καψάκια.

2. Συσκευασίες που θα κυκλοφορήσουν στην ελληνική αγορά:

RIDOCA 5mg: Φιάλες που περιέχουν 5 ή 20 καψάκια

RIDOCA 20mg: Φιάλες που περιέχουν 5 ή 20 καψάκια

RIDOCA 100mg: Φιάλες που περιέχουν 5 καψάκια

RIDOCA 140mg: Φιάλες που περιέχουν 5 ή 20 καψάκια

RIDOCA 180mg: Φιάλες που περιέχουν 5 καψάκια

RIDOCA 250mg: Φιάλες που περιέχουν 5 ή 20 καψάκια

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις χειρισμού

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους. Σε περίπτωση που σημειωθεί επαφή του RIDOCA με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους, η περιοχή θα πρέπει να ξεπλένεται άμεσα και επισταμένα με σαπούνι και νερό.

Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να φυλάσσουν τα καψάκια σε θέση που δε φθάνουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση μέσα σε ένα κλειδωμένο ερμάριο. Η λήψη κατά λάθος μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

< Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο >

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

< Να συμπληρωθεί σε εθνικό επίπεδο >

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

<{HH/MM/EEEE}><{HHμήναςEEEE}>

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ