

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 5 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδη (temozolomide).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 132,8 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα, ένα αδιαφανές πράσινο πώμα και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Το πώμα είναι εντυπωμένο με «Temodal». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «5 mg», το λογόγραμμα της Schering-Plough και δύο ραβδώσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temodal ενδείκνυται για την θεραπεία των:

- ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα συγχρηγούμενα 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

Το Temodal πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς που έχουν εμπειρία στην ογκολογική θεραπεία όγκων του εγκεφάλου.

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temodal χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηγίησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

Φάση συγχρηγίησης

Η TMZ χορηγείται από το στόμα στη δόση των 75 mg/m² την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενη με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά καθυστέρηση ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με αιματολογικά και μη αιματολογικά κριτήρια τοξικότητας. Η χορήγηση της TMZ μπορεί να

συνεχιστεί καθ' όλη την περίοδο των 42 ημερών της περιόδου συγχορήγησης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

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

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

<i>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ</i>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^α	Τερματισμός TMZ
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, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

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

Φάση μονοθεραπείας

Τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης συγχορήγησης TMZ + RT, η TMZ χορηγείται για έως 6 κύκλους μονοθεραπείας. Η δόση στον Κύκλο 1 (μονοθεραπεία) είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα 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 αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακωνόταν στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα έπρεπε να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες του κάθε μεταγενέστερου κύκλου εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται 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 TMZ). Η δόση θα πρέπει να μειώνεται ή να τερματίζεται η χορήγηση σύμφωνα με τον Πίνακα 3.

<i>Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία</i>		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	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

<i>Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας</i>		
Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	< 50 x 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 TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ 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) εμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.

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

Ένας κύκλος θεραπείας αποτελείται από 28 ημέρες. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η TMZ χορηγείται από το στόμα σε δόση 200 mg/m² μία φορά την ημέρα 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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακήθες γλοϊώμα. Η εμπειρία σε αυτά τα παιδιά είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της TMZ 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 TMZ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child's Class C) ή με νεφρική δυσλειτουργία. Βασιζόμενοι στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της TMZ, δεν είναι πιθανόν να απαιτούνται μειώσεις της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή οποιουδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όταν η TMZ χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια Temodal θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με άδειο στομάχι.

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 που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στη δακαρβαζίνη (DTIC).

Σοβαρή μυελοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ευκαιριακές λοιμώξεις και επανενεργοποίηση λοιμώξεων

Ευκαιριακές λοιμώξεις (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίηση λοιμώξεων (όπως HBV, CMV) έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Σε περιστατικά που εμφανίστηκαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή τεμοζολομίδης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν ταυτοχρόνως στεροειδή.

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχρόνηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο για να αναπτύξουν πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνηση TMZ και RT για το σχήμα 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 μεγαλύτερη εμφάνιση της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), σε ορισμένες περιπτώσεις με αποτέλεσμα το θάνατο. Θα πρέπει να ζητείται η γνώμη ειδικών σε νόσο του ήπατος πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετική ορολογική δοκιμασία ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργό νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατική κάκωση, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες αρχικής ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν αυτές είναι μη φυσιολογικές, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου πριν την έναρξη χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα

πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδη.

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 συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ.

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

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 εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινυτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίμης, περιπλέκει την αξιολόγηση. 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 θεραπείας 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 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από τη χρήση της TMZ 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 αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Γι' αυτό η TMZ θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι 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, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η χορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της τεμοζολομίδης ή την έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη του μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμιδίου (MTIC).

Η χορήγηση της TMZ με τροφή είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση 33 % της C_{max} και 9 % της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC).

Καθώς δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι η μεταβολή στη C_{max} είναι κλινικά σημαντική, το Temodal θα πρέπει να χορηγείται χωρίς τροφή.

Βασιζόμενοι σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωροπεραζίνης, φαινοτοΐνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων, ή φαινοβαρβιτάλης δεν μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για να διευκρινίσουν τη δράση της TMZ στο μεταβολισμό ή την αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες, σε επίμυες και κουνέλια που έλαβαν 150 mg/m² TMZ, εμφανίστηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temodal δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης ενόσω λαμβάνουν TMZ.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς σε άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας για μη αναστρέψιμη στειρότητα οφειλόμενη σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω της κούρασης και της υπνηλίας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ σε κλινικές δοκιμές, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, κεφαλαλγία, κόπωση, σπασμοί και εξάνθημα. Οι περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν συχνά. Η συχνότητα εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3-4 παρουσιάζεται μετά τον Πίνακα 4.

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη γλοιώμα, η ναυτία (43 %) και ο έμετος (36 %) ήταν συνήθως Βαθμού 1 ή 2 (0 – 5 επεισόδια εμέτου σε 24 ώρες) και ήταν είτε αυτοπεριοριζόμενες είτε εύκολα ελεγχόμενες με την καθιερωμένη αντιεμετική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ναυτίας και εμέτου ήταν 4 %.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και αναφέρθηκαν κατά τη χρήση της TMZ μετά την κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 4. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργάνου 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 $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα ^α , καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία [†] , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα [†] , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ιός της ηπατίτιδας B [†] , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα ^β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία [†] , πανκυτταροπενία, πετέχειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing ^γ
Όχι συχνές:	Άποιος διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαισθηση, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια ^δ , παραισθησία, υπνηλία, διαταραχή λόγου, διαταραχή της γεύσης, τρόμος
Όχι συχνές:	Επιληπτική κατάσταση (Status epilepticus), ημιπληγία, εξωπυραμιδική διαταραχή, παροσμία, βάδισμα μη φυσιολογικό, υπεραισθησία, διαταραχή αισθητικότητας, μη φυσιολογικός συντονισμός
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης ^ε , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Κώφωση ^ζ , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία ^η
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάψεις
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κολπίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια ^τ , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος ^θ , δυσπεψία, δυσφαγία
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια ^ι , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Εξάνθημα, αλωπεκία
Συχνές:	Ερύθημα, ξηροδερμία, κνησμός
Όχι συχνές:	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, ερυθροδερμία, αποφολίδωση δέρματος, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα, εφίδρωση αυξημένη, μη φυσιολογική μελάγχρωση
Μη γνωστές:	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κόπωση

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό ¹
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων ^κ , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία ^λ

^α Περιλαμβάνει την φαρυγγίτιδα, την ρινοφαρυγγίτιδα, την φαρυγγίτιδα από Στρεπτόκοκκο

^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα

^γ Περιλαμβάνει το σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο Cushing

^δ Περιλαμβάνει τη νευροπάθεια, την περιφερική νευροπάθεια, την πολυνευροπάθεια, την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, την περιφερική κινητική νευροπάθεια

^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή

^ς Περιλαμβάνει την κώφωση, την αμφοτερόπλευρη κώφωση, την νευροαισθητήριο κώφωση, την ετερόπλευρη κώφωση

^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός

^θ Περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας, την κοιλιακή δυσφορία

^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση

^κ Περιλαμβάνει την δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, τα ηπατικά ένζυμα αυξημένα

^λ Περιλαμβάνει την κάκωση από ακτινοβολία, την κάκωση δέρματος από ακτινοβολία

[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακόηθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία σε νοσοκομείο ή/και διακοπή της TMZ 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 φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Υπήρξαν 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος TMZ 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. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η ανοχή στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδια με εκείνη στους ενήλικες. Η ασφάλεια της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

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 ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες) με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλάμβαναν 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: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο 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 του μεθυλιωμένου παραγώγου.

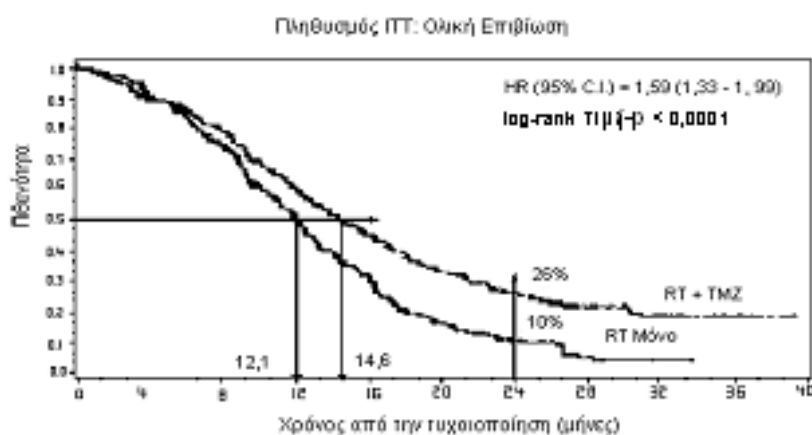
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (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 TMZ (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 jirovecii* (PCP) απαιτείτο κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

Η σχέση κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33 - 1,91) με log-rank $p < 0,0001$ υπέρ του σκέλους της TMZ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + TMZ. Η προσθήκη της συγχρηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα απέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT μόνον (Σχήμα 1).



Σχήμα 1 Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS] ≥ 70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, εξήχθησαν από δύο κλινικές μελέτες με από του στόματος TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική μελέτη σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία), και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή της TMZ έναντι της προκαρβαζίνης σε ένα σύνολο 225 ασθενών (67 % έλαβαν προηγούμενα αγωγή με χημειοθεραπεία που βασιζόταν σε νιτροζουρία). Και στις δύο μελέτες το κύριο τελικό σημείο ήταν η ελεύθερη πρόοδος επιβίωση (PFS) που καθοριζόταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS

στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη προόδου επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική διάμεση επιβίωση, 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασιζόμενος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα - 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 στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank p = 0,33). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (χ^2 p = 0,019). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS \geq 80.

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη όπως ήταν τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης επίδοσης (μείωση σε KPS < 70 ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την πρόοδο σ' αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 μέχρι 2,1 μήνες περισσότερο για την TMZ 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 TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS 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 και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για των πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) n=162. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνη επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικής αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η TMZ υδρολύεται αυτόματα σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυτόματα σε 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), ένα γνωστό ενδιάμεσο στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του πυρινηκού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι το ενεργό αλκυλιωτικό συστατικό. 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 TMZ, 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 TMZ, 1,8 hr.

Απορρόφηση

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

Κατανομή

Η TMZ εμφανίζει χαμηλά επίπεδα σύζευξης με πρωτεΐνες (10 % έως 20 %) και συνεπώς δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με ουσίες που έχουν υψηλή σύζευξη με πρωτεΐνες.

Απεικονιστικές εξετάσεις PET (Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων) σε ανθρώπους και τα προκλινικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διαπερατότητα στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή, η έκθεση του CSF βασισμένη στο AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα που είναι συμβατό με δεδομένα σε πειραματόζωα.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) 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-καρβοξαμίδη (AIC) ή ως μη ταυτοποιούμενοι πολικοί μεταβολίτες.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας, ή του καπνίσματος. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες. Όμως, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 1.000 mg/m^2 ανά κύκλο τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ένα μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδή. 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, τα ευρήματα αυτά δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο, και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες 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 επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης; είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

άνυδρη λακτόζη,
κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου,
άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο τύπου Α,
τρυγικό οξύ,
στεατικό οξύ.

Κέλυφος καψακίου:

ζελατίνη,
τιτανίου διοξείδιο (E 171)
νάτριο λαουρυλοθειικό,
κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172),
ινδικοκαρμίνιο (E 132).

Μελάνη εκτύπωσης:

κόμμεα λάκκας,
προπυλενογλυκόλη (E 1520),
κεκαθαρμένο ύδωρ,
αμμωνίου υδροξείδιο,
καλίου υδροξείδιο,
μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Συσκευασία φιάλης

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία φιάλης

Τύπου I σκοτεινόχρωμα γυάλινα φιαλίδια με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, τα οποία περιέχουν 5 ή 20 σκληρά καψάκια.

Συσκευασία φακελλίσκου

Οι φακελλίσκοι αποτελούνται από γραμμικό πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (εσωτερική στοιβάδα), αλουμίνιο και τереφθαλικό πολυαιθυλένιο.

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο και διατίθεται μέσα σε ένα χάρτινο κουτί.

Το κουτί περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια, σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή τη βλεννογόνο μεμβράνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Temodal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, θα πρέπει να πλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να φυλάνε τα καψάκια σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/001

EU/1/98/096/002

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιανουαρίου 1999

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιανουαρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 20 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδη (temozolomide).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 182,2 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα, ένα αδιαφανές κίτρινο πώμα και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Το πώμα είναι εντυπωμένο με «Temodal». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «20 mg», το λογόγραμμα της Schering-Plough και δύο ραβδώσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temodal ενδείκνυται για την θεραπεία των:

- ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα συγχρηγούμενα 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

Το Temodal πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς που έχουν εμπειρία στην ογκολογική θεραπεία όγκων του εγκεφάλου.

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temodal χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηγίησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

Φάση συγχρηγίησης

Η TMZ χορηγείται από το στόμα στη δόση των 75 mg/m² την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενη με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά καθυστέρηση ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με αιματολογικά και μη αιματολογικά κριτήρια τοξικότητας. Η χορήγηση της TMZ μπορεί να

συνεχιστεί καθ' όλη την περίοδο των 42 ημερών της περιόδου συγχορήγησης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

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

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

<i>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ</i>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^α	Τερματισμός TMZ
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, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

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

Φάση μονοθεραπείας

Τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης συγχορήγησης TMZ + RT, η TMZ χορηγείται για έως 6 κύκλους μονοθεραπείας. Η δόση στον Κύκλο 1 (μονοθεραπεία) είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα 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 αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακωνόταν στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα έπρεπε να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες του κάθε μεταγενέστερου κύκλου εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται 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 TMZ). Η δόση θα πρέπει να μειώνεται ή να τερματίζεται η χορήγηση σύμφωνα με τον Πίνακα 3.

<i>Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία</i>		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	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

<i>Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας</i>		
Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	< 50 x 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 TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ 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) εμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.

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

Ένας κύκλος θεραπείας αποτελείται από 28 ημέρες. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η TMZ χορηγείται από το στόμα σε δόση 200 mg/m² μία φορά την ημέρα 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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακήθες γλοϊώμα. Η εμπειρία σε αυτά τα παιδιά είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της TMZ 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 TMZ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child's Class C) ή με νεφρική δυσλειτουργία. Βασιζόμενοι στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της TMZ, δεν είναι πιθανόν να απαιτούνται μειώσεις της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή οποιουδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όταν η TMZ χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια Temodal θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με άδειο στομάχι.

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 που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στη δακαρβαζίνη (DTIC).

Σοβαρή μυελοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ευκαιριακές λοιμώξεις και επανενεργοποίηση λοιμώξεων

Ευκαιριακές λοιμώξεις (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίηση λοιμώξεων (όπως HBV, CMV) έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Σε περιστατικά που εμφανίστηκαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή τεμοζολομίδης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν ταυτοχρόνως στεροειδή.

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχρόνηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο για να αναπτύξουν πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνηση TMZ και RT για το σχήμα 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 μεγαλύτερη εμφάνιση της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), σε ορισμένες περιπτώσεις με αποτέλεσμα το θάνατο. Θα πρέπει να ζητείται η γνώμη ειδικών σε νόσο του ήπατος πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετική ορολογική δοκιμασία ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργό νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατική κάκωση, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες αρχικής ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν αυτές είναι μη φυσιολογικές, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου πριν την έναρξη χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα

πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδη.

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 συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ. Μπορεί να χορηγηθεί αντιεμετική θεραπεία πριν από ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

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 εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινυτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίμης, περιπλέκει την αξιολόγηση. 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 θεραπείας 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 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από τη χρήση της TMZ 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 αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Γι' αυτό η TMZ θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι 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, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η χορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της τεμοζολομίδης ή την έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη του μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμιδίου (MTIC).

Η χορήγηση της TMZ με τροφή είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση 33 % της C_{max} και 9 % της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC).

Καθώς δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι η μεταβολή στη C_{max} είναι κλινικά σημαντική, το Temodal θα πρέπει να χορηγείται χωρίς τροφή.

Βασιζόμενοι σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωροπεραζίνης, φαινοτοΐνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων, ή φαινοβαρβιτάλης δεν μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για να διευκρινίσουν τη δράση της TMZ στο μεταβολισμό ή την αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες, σε επίμυες και κουνέλια που έλαβαν 150 mg/m² TMZ, εμφανίστηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temodal δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης ενόσω λαμβάνουν TMZ.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς σε άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας για μη αναστρέψιμη στειρότητα οφειλόμενη σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω της κούρασης και της υπνηλίας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ σε κλινικές δοκιμές, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, κεφαλαλγία, κόπωση, σπασμοί και εξάνθημα. Οι περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν συχνά. Η συχνότητα εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3-4 παρουσιάζεται μετά τον Πίνακα 4.

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη γλοιώμα, η ναυτία (43 %) και ο έμετος (36 %) ήταν συνήθως Βαθμού 1 ή 2 (0 – 5 επεισόδια εμέτου σε 24 ώρες) και ήταν είτε αυτοπεριοριζόμενες είτε εύκολα ελεγχόμενες με την καθιερωμένη αντιεμετική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ναυτίας και εμέτου ήταν 4 %.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και αναφέρθηκαν κατά τη χρήση της TMZ μετά την κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 4. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργάνου 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 $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδα</i>	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα ^a , καντιντίαση του στόματος

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία [†] , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα [†] , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ίος της ηπατίτιδας Β [†] , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα ^β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία [†] , πανκυτταροπενία, πετέχειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing ^γ
Όχι συχνές:	Άποιος διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια ^δ , παραισθησία, υπνηλία, διαταραχή λόγου, διαταραχή της γεύσης, τρόμος
Όχι συχνές:	Επιληπτική κατάσταση (Status epilepticus), ημιπληγία, εξωπυραμιδική διαταραχή, παροσμία, βάδισμα μη φυσιολογικό, υπεραισθησία, διαταραχή αισθητικότητας, μη φυσιολογικός συντονισμός
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης ^ε , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Κώφωση ^ς , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία ^η

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάψεις
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κολπίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια [†] , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος ^θ , δυσπεψία, δυσφαγία
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια [†] , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Εξάνθημα, αλωπεκία
Συχνές:	Ερύθημα, ξηροδερμία, κνησμός
Όχι συχνές:	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, αγγειοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, ερυθροδερμία, αποφολίδωση δέρματος, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα, εφίδρωση αυξημένη, μη φυσιολογική μελάγχρωση
Μη γνωστές:	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριππώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό ¹
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων ^κ , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία ^λ

^α Περιλαμβάνει την φαρυγγίτιδα, την ρινοφαρυγγίτιδα, την φαρυγγίτιδα από Στρεπτόκοκκο

^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα

^γ Περιλαμβάνει το σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο Cushing

^δ Περιλαμβάνει τη νευροπάθεια, την περιφερική νευροπάθεια, την πολυνευροπάθεια, την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, την περιφερική κινητική νευροπάθεια

^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή

^ς Περιλαμβάνει την κώφωση, την αμφοτερόπλευρη κώφωση, την νευροαισθητήριο κώφωση, την ετερόπλευρη κώφωση

^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός

^θ Περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας, την κοιλιακή δυσφορία

^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση

^κ Περιλαμβάνει την δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, την ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, τα ηπατικά ένζυμα αυξημένα

^λ Περιλαμβάνει την κάκωση από ακτινοβολία, την κάκωση δέρματος από ακτινοβολία

[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακόηθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία σε νοσοκομείο ή/και διακοπή της TMZ 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 φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Υπήρξαν υψηλότερα ποσοστά ουδετεροπενίας Βαθμού 4 (ANC < 0,5 x 10⁹/l), 12 % έναντι 5 %, και θρομβοπενίας (< 20 x 10⁹/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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος TMZ 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. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η ανοχή στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδια με εκείνη στους ενήλικες. Η ασφάλεια της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

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 ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες) με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλάμβαναν 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: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο 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 του προϊόντος μεθυλίωσης.

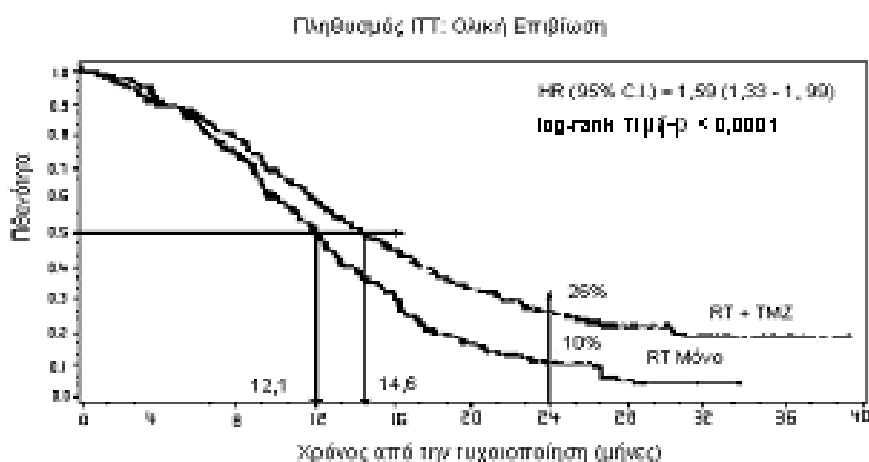
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (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 TMZ (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 jirovecii* (PCP) απαιτείτο κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

Η σχέση κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33 - 1,91) με log-rank $p < 0,0001$ υπέρ του σκέλους της TMZ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + TMZ. Η προσθήκη της συγχρηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα απέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT μόνον (Σχήμα 1).



Σχήμα 1 Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS] ≥ 70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, εξήχθησαν από δύο κλινικές μελέτες με από του στόματος TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική μελέτη σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία), και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή της TMZ έναντι της προκαρβαζίνης σε ένα σύνολο 225 ασθενών (67 % έλαβαν προηγούμενα αγωγή με χημειοθεραπεία που βασιζόταν σε νιτροζουρία). Και στις δύο μελέτες το κύριο τελικό σημείο ήταν η ελεύθερη πρόοδος επιβίωση (PFS) που καθοριζόταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη πρόοδος επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική

διάμεση επιβίωση, 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασιζόμενος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα - $x^2 p = 0,008$) 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 στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank $p = 0,33$). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) ($x^2 p = 0,019$). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS ≥ 80 .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη όπως ήταν τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης επίδοσης (μείωση σε KPS < 70 ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την πρόοδο σ' αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 μέχρι 2,1 μήνες περισσότερο για την TMZ 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 TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS 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 και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για των πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) $n=162$. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνη επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικά αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η TMZ υδρολύεται αυτόματα σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυτόματα σε 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), ένα γνωστό ενδιάμεσο στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του πυρινητικού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι το ενεργό αλκυλιωτικό συστατικό. 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 TMZ, 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 TMZ, 1,8 hr.

Απορρόφηση

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

Κατανομή

Η TMZ εμφανίζει χαμηλά επίπεδα σύζευξης με πρωτεΐνες (10 % έως 20 %) και συνεπώς δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με ουσίες που έχουν υψηλή σύζευξη με πρωτεΐνες.

Απεικονιστικές εξετάσεις PET (Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων) σε ανθρώπους και τα προκλινικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διαπερατότητα στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή, η έκθεση του CSF βασισμένη στο AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα που είναι συμβατό με δεδομένα σε πειραματόζωα.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) 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 τεμοζολαμίδη στην μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδη (AIC) ή ως μη ταυτοποιούμενοι πολικοί μεταβολίτες.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας, ή του καπνίσματος. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες. Όμως, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 1.000 mg/m^2 ανά κύκλο τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ένα μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικτυοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδή. 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, τα ευρήματα αυτά δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο, και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες 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 επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης; είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

άνυδρη λακτόζη,
κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου,
άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο τύπου Α,
τρυγικό οξύ,
στεατικό οξύ.

Κέλυφος καψακίου:

ζελατίνη,
τιτανίου διοξείδιο (E 171)
νάτριο λαουρυλοθειικό,
κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172).

Μελάνη εκτύπωσης:

κόμμεα λάκκας,
προπυλενογλυκόλη (E 1520),
κεκαθαρμένο ύδωρ,
αμμωνίου υδροξείδιο,
καλίου υδροξείδιο,
μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Συσκευασία φιάλης

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία φιάλης

Τύπου I σκοτεινόχρωμα γυάλινα φιαλίδια με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, τα οποία περιέχουν 5 ή 20 σκληρά καψάκια.
Το κουτί περιέχει μία φιάλη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Οι φακελλίσκοι αποτελούνται από γραμμικό πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (εσωτερική στοιβάδα), αλουμίνιο και τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο.

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο και διατίθεται μέσα σε ένα χάρτινο κουτί. Το κουτί περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια, σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή τη βλεννογόνο μεμβράνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Temodal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, θα πρέπει να πλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να φυλάνε τα καψάκια σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/003
EU/1/98/096/004
EU/1/98/096/013
EU/1/98/096/014

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιανουαρίου 1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιανουαρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδη (temozolomide).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 175,7 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα, ένα αδιαφανές ροζ πώμα και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Το πώμα είναι εντυπωμένο με «Temodal». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «100 mg», το λογόγραμμα της Schering-Plough και δύο ραβδώσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temodal ενδείκνυται για την θεραπεία των:

- ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα συγχρηγούμενα 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

Το Temodal πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς που έχουν εμπειρία στην ογκολογική θεραπεία όγκων του εγκεφάλου.

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temodal χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηγίτησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

Φάση συγχρηγίτησης

Η TMZ χορηγείται από το στόμα στη δόση των 75 mg/m² την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενη με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά καθυστέρηση ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με αιματολογικά και μη αιματολογικά κριτήρια τοξικότητας. Η χορήγηση της TMZ μπορεί να

συνεχιστεί καθ' όλη την περίοδο των 42 ημερών της περιόδου συγχορήγησης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

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

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

<i>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ</i>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^α	Τερματισμός TMZ
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, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

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

Φάση μονοθεραπείας

Τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης συγχορήγησης TMZ + RT, η TMZ χορηγείται για έως 6 κύκλους μονοθεραπείας. Η δόση στον Κύκλο 1 (μονοθεραπεία) είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα 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 αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακωνόταν στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα έπρεπε να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες του κάθε μεταγενέστερου κύκλου εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται 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 TMZ). Η δόση θα πρέπει να μειώνεται ή να τερματίζεται η χορήγηση σύμφωνα με τον Πίνακα 3.

<i>Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία</i>		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	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

<i>Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας</i>		
Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	< 50 x 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 TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ 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) εμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.

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

Ένας κύκλος θεραπείας αποτελείται από 28 ημέρες. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η TMZ χορηγείται από το στόμα σε δόση 200 mg/m² μία φορά την ημέρα 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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακήθες γλοϊώμα. Η εμπειρία σε αυτά τα παιδιά είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της TMZ 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 TMZ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child's Class C) ή με νεφρική δυσλειτουργία. Βασιζόμενοι στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της TMZ, δεν είναι πιθανόν να απαιτούνται μειώσεις της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή οποιουδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όταν η TMZ χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια Temodal θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με άδειο στομάχι.

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 που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στη δακαρβαζίνη (DTIC).

Σοβαρή μυελοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ευκαιριακές λοιμώξεις και επανενεργοποίηση λοιμώξεων

Ευκαιριακές λοιμώξεις (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίηση λοιμώξεων (όπως HBV, CMV) έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Σε περιστατικά που εμφανίστηκαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή τεμοζολομίδης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν ταυτοχρόνως στεροειδή.

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο για να αναπτύξουν πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορήγηση TMZ και RT για το σχήμα 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 μεγαλύτερη εμφάνιση της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), σε ορισμένες περιπτώσεις με αποτέλεσμα το θάνατο. Θα πρέπει να ζητείται η γνώμη ειδικών σε νόσο του ήπατος πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετική ορολογική δοκιμασία ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργό νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατική κάκωση, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες αρχικής ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν αυτές είναι μη φυσιολογικές, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου πριν την έναρξη χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με

σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδη.

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 συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ. Μπορεί να χορηγηθεί αντιεμετική θεραπεία πριν από ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

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 εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινυτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίμης, περιπλέκει την αξιολόγηση. 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 θεραπείας 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 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από τη χρήση της TMZ 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 αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Γι' αυτό η TMZ θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι 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, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η χορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της τεμοζολομίδης ή την έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη του μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμιδίου (MTIC).

Η χορήγηση της TMZ με τροφή είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση 33 % της C_{max} και 9 % της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC).

Καθώς δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι η μεταβολή στη C_{max} είναι κλινικά σημαντική, το Temodal θα πρέπει να χορηγείται χωρίς τροφή.

Βασιζόμενοι σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωροπεραζίνης, φαινυτοΐνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων, ή φαινοβαρβιτάλης δεν μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για να διευκρινίσουν τη δράση της TMZ στο μεταβολισμό ή την αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες, σε επίμυες και κουνέλια που έλαβαν 150 mg/m² TMZ, εμφανίστηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temodal δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης ενόσω λαμβάνουν TMZ.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς σε άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας για μη αναστρέψιμη στειρότητα οφειλόμενη σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω της κούρασης και της υπνηλίας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ σε κλινικές δοκιμές, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, κεφαλαλγία, κόπωση, σπασμοί και εξάνθημα. Οι περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν συχνά. Η συχνότητα εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3-4 παρουσιάζεται μετά τον Πίνακα 4.

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη γλοιώμα, η ναυτία (43 %) και ο έμετος (36 %) ήταν συνήθως Βαθμού 1 ή 2 (0 – 5 επεισόδια εμέτου σε 24 ώρες) και ήταν είτε αυτοπεριοριζόμενες είτε εύκολα ελεγχόμενες με την καθιερωμένη αντιεμετική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ναυτίας και εμέτου ήταν 4 %.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και αναφέρθηκαν κατά τη χρήση της TMZ μετά την κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 4. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργάνου 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 $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα ^α , καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία [†] , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα [†] , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ιός της ηπατίτιδας B [†] , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα ^β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα	

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία [†] , πανκυτταροπενία, πετέχειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing ^γ
Όχι συχνές:	Άποιος διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια ^δ , παραισθησία, υπνηλία, διαταραχή λόγου, διαταραχή της γεύσης, τρόμος
Όχι συχνές:	Επιληπτική κατάσταση (Status epilepticus), ημιπληγία, εξωπυραμидική διαταραχή, παροσμία, βάδισμα μη φυσιολογικό, υπεραισθησία, διαταραχή αισθητικότητας, μη φυσιολογικός συντονισμός
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης ^ε , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Κώφωση ^ζ , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία ^η
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάνθειες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κολπίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια [†] , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος ^θ , δυσπεψία, δυσφαγία
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια [†] , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Εξάνθημα, αλωπεκία
Συχνές:	Ερύθημα, ξηροδερμία, κνησμός
Όχι συχνές:	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, ερυθροδερμία, αποφολίδωση δέρματος, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα, εφίδρωση αυξημένη, μη φυσιολογική μελάγχρωση
Μη γνωστές:	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό ^ι
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων ^κ , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία ^λ

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

- ^a Περιλαμβάνει την φαρυγγίτιδα, την ρινοφαρυγγίτιδα, την φαρυγγίτιδα από Στρεπτόκοκκο
^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα
^γ Περιλαμβάνει το σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο Cushing
^δ Περιλαμβάνει τη νευροπάθεια, την περιφερική νευροπάθεια, την πολυνευροπάθεια, την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, την περιφερική κινητική νευροπάθεια
^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή
^ς Περιλαμβάνει την κώφωση, την αμφοτερόπλευρη κώφωση, την νευροαισθητήριο κώφωση, την ετερόπλευρη κώφωση
^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός
^θ Περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας, την κοιλιακή δυσφορία
^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση
^κ Περιλαμβάνει την δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, την ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, τα ηπατικά ένζυμα αυξημένα
^λ Περιλαμβάνει την κάκωση από ακτινοβολία, την κάκωση δέρματος από ακτινοβολία
[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακόηθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία σε νοσοκομείο ή/και διακοπή της TMZ 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 φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Υπήρξαν 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 γλοίωμα, 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος TMZ 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. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η ανοχή στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδια με εκείνη στους ενήλικες. Η ασφάλεια της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

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 ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες) με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλάμβαναν 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: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζόλο 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 του προϊόντος μεθυλίωσης.

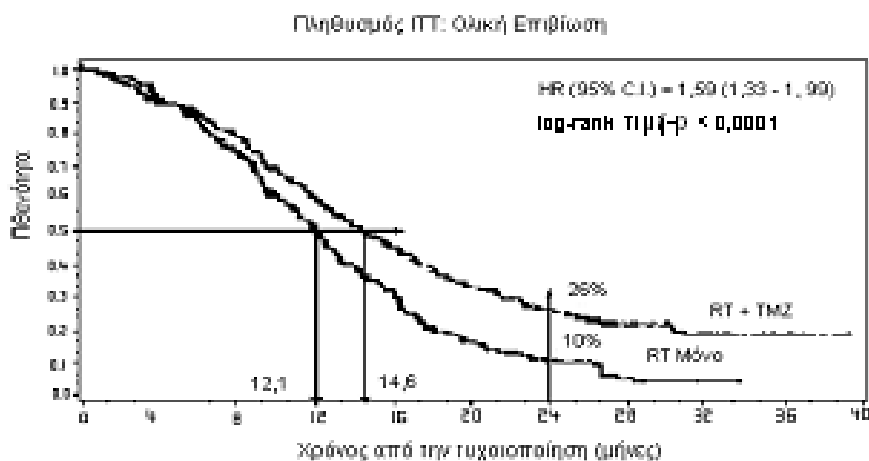
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (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 TMZ (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 jirovecii* (PCP) απαιτείται κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

Η σχέση κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33 - 1,91) με log-rank $p < 0,0001$ υπέρ του σκέλους της TMZ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + TMZ. Η προσθήκη της συγχωρηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα απέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT μόνον (Σχήμα 1).



Σχήμα 1 Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS] ≥ 70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, εξήχθησαν από δύο κλινικές μελέτες με από του στόματος TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική μελέτη σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία), και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή της TMZ έναντι της προκαρβαζίνης σε ένα σύνολο 225 ασθενών (67 % έλαβαν προηγούμενα αγωγή με χημειοθεραπεία που βασιζόταν σε νιτροζουρία). Και στις δύο μελέτες το κύριο τελικό σημείο ήταν η ελεύθερη προόδου επιβίωση (PFS) που καθοριζόταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη προόδου επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική διάμεση επιβίωση, 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασιζόμενος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα - $\chi^2 p = 0,008$) 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 στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank $p = 0,33$). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) ($\chi^2 p = 0,019$). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS ≥ 80 .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη όπως ήταν τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης επίδοσης (μείωση σε KPS < 70 ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάρκειοι

χρόνοι μέχρι την πρόοδο σ' αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 μέχρι 2,1 μήνες περισσότερο για την TMZ 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 TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS 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 και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) $n=162$. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνιαία επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικά αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η TMZ υδρολύεται αυτόματα σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυτόματα σε 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), ένα γνωστό ενδιάμεσο στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του πυρινητικού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι το ενεργό αλκυλιωτικό συστατικό. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται αρχικά στην αλκυλίωση του DNA κυρίως στις θέσεις O^6 και N^7 της γουανίνης. Σχετικά με την AUC της TMZ, 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 TMZ, 1,8 hr.

Απορρόφηση

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

Κατανομή

Η TMZ εμφανίζει χαμηλά επίπεδα σύζευξης με πρωτεΐνες (10 % έως 20 %) και συνεπώς δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με ουσίες που έχουν υψηλή σύζευξη με πρωτεΐνες.

Απεικονιστικές εξετάσεις PET (Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων) σε ανθρώπους και τα προκλινικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διαπερατότητα στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή, η έκθεση του CSF βασισμένη στο AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα που είναι συμβατό με δεδομένα σε πειραματόζωα.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) 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 τεμοζολαμίδη στην μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδη (AIC) ή ως μη ταυτοποιούμενοι πολικοί μεταβολίτες.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας, ή του καπνίσματος. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες. Όμως, 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 μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικτυοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδή. 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, τα ευρήματα αυτά δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο, και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες 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 επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης; είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

άνυδρη λακτόζη,
κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου,
άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο τύπου A,
τρυγικό οξύ,
στεατικό οξύ.

Κέλυφος καψακίου:

ζελατίνη,
τιτανίου διοξειδίου (E 171)
νάτριο λαουρυλοθειικό,
ερυθρό οξειδίο του σιδήρου (E 172).

Μελάνη εκτύπωσης:

κόμμεα λάκκας,
προπυλενογλυκόλη (E 1520),
κεκαθαρμένο ύδωρ,
αμμωνίου υδροξειδίου,
καλίου υδροξειδίου,
μαύρο οξειδίο του σιδήρου (E 172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Συσκευασία φιάλης

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία φιάλης

Τύπου I σκοτεινόχρωμα γυάλινα φιαλίδια με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, τα οποία περιέχουν 5 ή 20 σκληρά καψάκια.
Το κουτί περιέχει μία φιάλη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Οι φακελλίσκοι αποτελούνται από γραμμικό πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (εσωτερική στοιβάδα), αλουμίνιο και τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο.
Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο και διατίθεται μέσα σε ένα χάρτινο κουτί.
Το κουτί περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια, σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή τη βλεννογόνο μεμβράνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Temodal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, θα πρέπει να πλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να φυλάνε τα καψάκια σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/005
EU/1/98/096/006
EU/1/98/096/015
EU/1/98/096/016

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιανουαρίου 1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιανουαρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 140 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδη (temozolomide).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 246 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα, ένα μπλε πώμα, και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Το πώμα είναι εντυπωμένο με «Temodal». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «140 mg», το λογόγραμμα της Schering-Plough και δύο ραβδώσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temodal ενδείκνυται για την θεραπεία των:

- ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα συγχρηγούμενα 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

Το Temodal πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς που έχουν εμπειρία στην ογκολογική θεραπεία όγκων του εγκεφάλου.

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temodal χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηγίησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

Φάση συγχρηγίησης

Η TMZ χορηγείται από το στόμα στη δόση των 75 mg/m² την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενη με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά καθυστέρηση ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με αιματολογικά και μη αιματολογικά κριτήρια τοξικότητας. Η χορήγηση της TMZ μπορεί να

συνεχιστεί καθ' όλη την περίοδο των 42 ημερών της περιόδου συγχορήγησης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

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

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

<i>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ</i>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^α	Τερματισμός TMZ
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, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

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

Φάση μονοθεραπείας

Τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης συγχορήγησης TMZ + RT, η TMZ χορηγείται για έως 6 κύκλους μονοθεραπείας. Η δόση στον Κύκλο 1 (μονοθεραπεία) είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα 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 αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακωνόταν στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα έπρεπε να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες του κάθε μεταγενέστερου κύκλου εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται 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 TMZ). Η δόση θα πρέπει να μειώνεται ή να τερματίζεται η χορήγηση σύμφωνα με τον Πίνακα 3.

<i>Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία</i>		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	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

<i>Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας</i>		
Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	< 50 x 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 TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ 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) εμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακήθες γλοιώμα:

Ένας κύκλος θεραπείας αποτελείται από 28 ημέρες. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η TMZ χορηγείται από το στόμα σε δόση 200 mg/m² μία φορά την ημέρα 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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακήθες γλοιώμα. Η εμπειρία σε αυτά τα παιδιά είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της TMZ 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 TMZ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child's Class C) ή με νεφρική δυσλειτουργία. Βασιζόμενοι στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της TMZ, δεν είναι πιθανόν να απαιτούνται μειώσεις της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή οποιουδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όταν η TMZ χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια Temodal θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με άδειο στομάχι.

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 που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στη δακαρβαζίνη (DTIC).

Σοβαρή μυελοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ευκαιριακές λοιμώξεις και επανενεργοποίηση λοιμώξεων

Ευκαιριακές λοιμώξεις (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίηση λοιμώξεων (όπως HBV, CMV) έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Σε περιστατικά που εμφανίστηκαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή τεμοζολομίδης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν ταυτοχρόνως στεροειδή.

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχρόνηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο για να αναπτύξουν πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνηση TMZ και RT για το σχήμα 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 μεγαλύτερη εμφάνιση της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), σε ορισμένες περιπτώσεις με αποτέλεσμα το θάνατο. Θα πρέπει να ζητείται η γνώμη ειδικών σε νόσο του ήπατος πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετική ορολογική δοκιμασία ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργό νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατική κάκωση, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες αρχικής ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν αυτές είναι μη φυσιολογικές, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου πριν την έναρξη χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα

πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδη.

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 συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ. Μπορεί να χορηγείται αντιεμετική θεραπεία πριν από ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

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 εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινυτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίμης, περιπλέκει την αξιολόγηση. 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 θεραπείας 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 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από τη χρήση της TMZ 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 αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Γι' αυτό η TMZ θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι 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, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσαπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η χορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της τεμοζολομίδης ή την έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη του μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμιδίου (MTIC).

Η χορήγηση της TMZ με τροφή είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση 33 % της C_{max} και 9 % της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC).

Καθώς δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι η μεταβολή στη C_{max} είναι κλινικά σημαντική, το Temodal θα πρέπει να χορηγείται χωρίς τροφή.

Βασιζόμενοι σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωροπεραζίνης, φαινυτοΐνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων, ή φαινοβαρβιτάλης δεν μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για να διευκρινίσουν τη δράση της TMZ στο μεταβολισμό ή την αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες, σε επίμυες και κουνέλια που έλαβαν 150 mg/m² TMZ, εμφανίστηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temodal δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης ενόσω λαμβάνουν TMZ.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς σε άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας για μη αναστρέψιμη στειρότητα οφειλόμενη σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω της κούρασης και της υπνηλίας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ σε κλινικές δοκιμές, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, κεφαλαλγία, κόπωση, σπασμοί και εξάνθημα. Οι περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν συχνά. Η συχνότητα εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3-4 παρουσιάζεται μετά τον Πίνακα 4.

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη γλοιώμα, η ναυτία (43 %) και ο έμετος (36 %) ήταν συνήθως Βαθμού 1 ή 2 (0 – 5 επεισόδια εμέτου σε 24 ώρες) και ήταν είτε αυτοπεριοριζόμενες είτε εύκολα ελεγχόμενες με την καθιερωμένη αντιεμετική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ναυτίας και εμέτου ήταν 4 %.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και αναφέρθηκαν κατά τη χρήση της TMZ μετά την κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 4. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργάνου 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 $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδα</i>	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα ^a , καντιντίαση του στόματος

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία [†] , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα [†] , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ίος της ηπατίτιδας B [†] , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα ^β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία [†] , πανκυτταροπενία, πετέχειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing ^γ
Όχι συχνές:	Άποιος διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια ^δ , παραισθησία, υπνηλία, διαταραχή λόγου, διαταραχή της γεύσης, τρόμος
Όχι συχνές:	Επιληπτική κατάσταση (Status epilepticus), ημιπληγία, εξωπυραμιδική διαταραχή, παροσμία, βάδισμα μη φυσιολογικό, υπεραισθησία, διαταραχή αισθητικότητας, μη φυσιολογικός συντονισμός
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης ^ε , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Κώφωση ^ς , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία ^η

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάψεις
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κολπίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια [†] , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος ^θ , δυσπεψία, δυσφαγία
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια [†] , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Εξάνθημα, αλωπεκία
Συχνές:	Ερύθημα, ξηροδερμία, κνησμός
Όχι συχνές:	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, αγγειοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, ερυθροδερμία, αποφολίδωση δέρματος, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα, εφίδρωση αυξημένη, μη φυσιολογική μελάγχρωση
Μη γνωστές:	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριππώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό ¹
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων ^κ , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία ^λ

^α Περιλαμβάνει την φαρυγγίτιδα, την ρινοφαρυγγίτιδα, την φαρυγγίτιδα από Στρεπτόκοκκο

^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα

^γ Περιλαμβάνει το σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο Cushing

^δ Περιλαμβάνει τη νευροπάθεια, την περιφερική νευροπάθεια, την πολυνευροπάθεια, την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, την περιφερική κινητική νευροπάθεια

^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή

^ς Περιλαμβάνει την κώφωση, την αμφοτερόπλευρη κώφωση, την νευροαισθητήριο κώφωση, την ετερόπλευρη κώφωση

^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός

^θ Περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας, την κοιλιακή δυσφορία

^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση

^κ Περιλαμβάνει την δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, την ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, τα ηπατικά ένζυμα αυξημένα

^λ Περιλαμβάνει την κάκωση από ακτινοβολία, την κάκωση δέρματος από ακτινοβολία

[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακόηθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία σε νοσοκομείο ή/και διακοπή της TMZ 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 φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Υπήρξαν υψηλότερα ποσοστά ουδετεροπενίας Βαθμού 4 (ANC < 0,5 x 10⁹/l), 12 % έναντι 5 %, και θρομβοπενίας (< 20 x 10⁹/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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος TMZ 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. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η ανοχή στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδια με εκείνη στους ενήλικες. Η ασφάλεια της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

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 ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες) με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλάμβαναν 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: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο 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 του προϊόντος μεθυλίωσης.

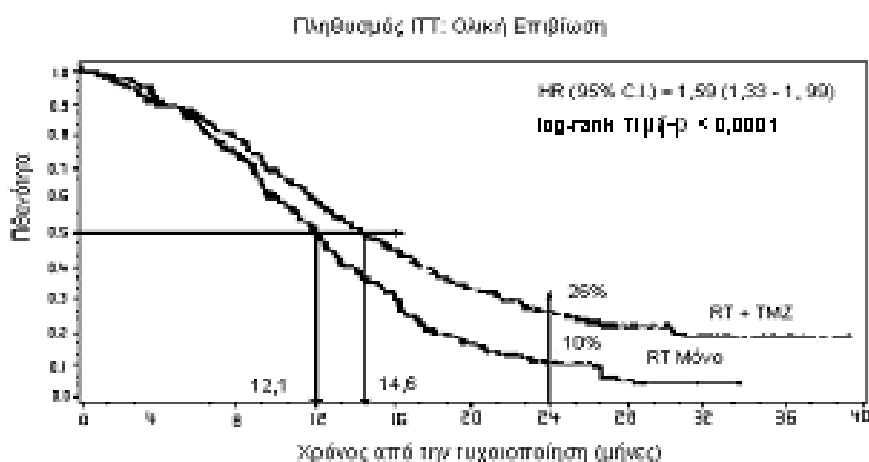
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (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 TMZ (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 jirovecii* (PCP) απαιτείτο κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

Η σχέση κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33 - 1,91) με log-rank $p < 0,0001$ υπέρ του σκέλους της TMZ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + TMZ. Η προσθήκη της συγχρηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα απέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT μόνον (Σχήμα 1).



Σχήμα 1 Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS] ≥ 70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, εξήχθησαν από δύο κλινικές μελέτες με από του στόματος TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική μελέτη σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία), και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή της TMZ έναντι της προκαρβαζίνης σε ένα σύνολο 225 ασθενών (67 % έλαβαν προηγούμενα αγωγή με χημειοθεραπεία που βασιζόταν σε νιτροζουρία). Και στις δύο μελέτες το κύριο τελικό σημείο ήταν η ελεύθερη πρόοδος επιβίωση (PFS) που καθοριζόταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη πρόοδος επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική

διάμεση επιβίωση, 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασιζόμενος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα - $x^2 p = 0,008$) 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 στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank $p = 0,33$). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) ($x^2 p = 0,019$). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS ≥ 80 .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη όπως ήταν τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης επίδοσης (μείωση σε KPS < 70 ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την πρόοδο σ' αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 μέχρι 2,1 μήνες περισσότερο για την TMZ 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 TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS 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 και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) $n=162$. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνη επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικά αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η TMZ υδρολύεται αυτόματα σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυτόματα σε 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), ένα γνωστό ενδιάμεσο στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του πυρινητικού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι το ενεργό αλκυλιωτικό συστατικό. 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 TMZ, 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 TMZ, 1,8 hr.

Απορρόφηση

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

Κατανομή

Η TMZ εμφανίζει χαμηλά επίπεδα σύζευξης με πρωτεΐνες (10 % έως 20 %) και συνεπώς δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με ουσίες που έχουν υψηλή σύζευξη με πρωτεΐνες.

Απεικονιστικές εξετάσεις PET (Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων) σε ανθρώπους και τα προκλινικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διαπερατότητα στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή, η έκθεση του CSF βασιζόμενη στο AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα που είναι συμβατό με δεδομένα σε πειραματόζωα.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) 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 τεμοζολαμίδη στην μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδη (AIC) ή ως μη ταυτοποιούμενοι πολικοί μεταβολίτες.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας, ή του καπνίσματος. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες. Όμως, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 1.000 mg/m^2 ανά κύκλο τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ένα μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικτυοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδή. 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, τα ευρήματα αυτά δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο, και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες 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 επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης; είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

άνυδρη λακτόζη,
κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου,
άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο τύπου Α,
τρυγικό οξύ,
στεατικό οξύ.

Κέλυφος καψακίου:

ζελατίνη,
τιτανίου διοξείδιο (E 171),
νάτριο λαουρυλοθειικό,
ινδικοκαρμίνιο (E 132).

Μελάνη εκτύπωσης:

κόμμεα λάκκας,
προπυλενογλυκόλη (E 1520),
κεκαθαρμένο ύδωρ,
αμμωνίου υδροξείδιο,
καλίου υδροξείδιο,
μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Συσκευασία φιάλης

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία φιάλης

Τύπου I σκοτεινόχρωμα γυάλινα φιαλίδια με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, τα οποία περιέχουν 5 ή 20 σκληρά καψάκια.
Το κουτί περιέχει μία φιάλη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Οι φακελλίσκοι αποτελούνται από γραμμικό πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (εσωτερική στοιβάδα), αλουμίνιο και τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο.

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο και διατίθεται μέσα σε ένα χάρτινο κουτί.

Το κουτί περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια, σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή τη βλεννογόνο μεμβράνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Temodal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, θα πρέπει να πλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να φυλάνε τα καψάκια σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/009

EU/1/98/096/010

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιανουαρίου 1999

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιανουαρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 180 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδη (temozolomide).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 316,3 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα, ένα αδιαφανές πορτοκαλί πώμα και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Το πώμα είναι εντυπωμένο με «Temodal». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «180 mg», το λογόγραμμα της Schering-Plough και δύο ραβδώσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temodal ενδείκνυται για την θεραπεία των:

- ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα συγχρηγούμενα 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

Το Temodal πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς που έχουν εμπειρία στην ογκολογική θεραπεία όγκων του εγκεφάλου.

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temodal χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηγίησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

Φάση συγχρηγίησης

Η TMZ χορηγείται από το στόμα στη δόση των 75 mg/m² την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενη με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά καθυστέρηση ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με αιματολογικά και μη αιματολογικά κριτήρια τοξικότητας. Η χορήγηση της TMZ μπορεί να

συνεχιστεί καθ' όλη την περίοδο των 42 ημερών της περιόδου συγχορήγησης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

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

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

<i>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ</i>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^α	Τερματισμός TMZ
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, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

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

Φάση μονοθεραπείας

Τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης συγχορήγησης TMZ + RT, η TMZ χορηγείται για έως 6 κύκλους μονοθεραπείας. Η δόση στον Κύκλο 1 (μονοθεραπεία) είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα 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 αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακωνόταν στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα έπρεπε να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες του κάθε μεταγενέστερου κύκλου εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται 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 TMZ). Η δόση θα πρέπει να μειώνεται ή να τερματίζεται η χορήγηση σύμφωνα με τον Πίνακα 3.

<i>Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία</i>		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	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

<i>Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας</i>		
Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	< 50 x 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 TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ 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) εμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.

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

Ένας κύκλος θεραπείας αποτελείται από 28 ημέρες. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η TMZ χορηγείται από το στόμα σε δόση 200 mg/m² μία φορά την ημέρα 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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακήθες γλοϊώμα. Η εμπειρία σε αυτά τα παιδιά είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της TMZ 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 TMZ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child's Class C) ή με νεφρική δυσλειτουργία. Βασίζόμενοι στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της TMZ, δεν είναι πιθανόν να απαιτούνται μειώσεις της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή οποιουδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όταν η TMZ χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια Temodal θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με άδειο στομάχι.

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 που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στη δακαρβαζίνη (DTIC).

Σοβαρή μυελοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ευκαιριακές λοιμώξεις και επανενεργοποίηση λοιμώξεων

Ευκαιριακές λοιμώξεις (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίηση λοιμώξεων (όπως HBV, CMV) έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Σε περιστατικά που εμφανίστηκαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή τεμοζολομίδης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν ταυτοχρόνως στεροειδή.

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο για να αναπτύξουν πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορήγηση TMZ και RT για το σχήμα 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 μεγαλύτερη εμφάνιση της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), σε ορισμένες περιπτώσεις με αποτέλεσμα το θάνατο. Θα πρέπει να ζητείται η γνώμη ειδικών σε νόσο του ήπατος πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετική ορολογική δοκιμασία ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργό νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατική κάκωση, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες αρχικής ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν αυτές είναι μη φυσιολογικές, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου πριν την έναρξη χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με

σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδη.

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 συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ. Μπορεί να χορηγείται αντιεμετική θεραπεία πριν από ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

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 εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινυτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίμης, περιπλέκει την αξιολόγηση. 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 θεραπείας 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 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από τη χρήση της TMZ 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 αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Γι' αυτό η TMZ θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι 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, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η χορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της τεμοζολομίδης ή την έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη του μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμιδίου (MTIC).

Η χορήγηση της TMZ με τροφή είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση 33 % της C_{max} και 9 % της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC).

Καθώς δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι η μεταβολή στη C_{max} είναι κλινικά σημαντική, το Temodal θα πρέπει να χορηγείται χωρίς τροφή.

Βασιζόμενοι σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προγλωροπεραζίνης, φαινυτοΐνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων, ή φαινοβαρβιτάλης δεν μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για να διευκρινίσουν τη δράση της TMZ στο μεταβολισμό ή την αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες, σε επίμυες και κουνέλια που έλαβαν 150 mg/m^2 TMZ, εμφανίστηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temodal δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης ενόσω λαμβάνουν TMZ.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς σε άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας για μη αναστρέψιμη στειρότητα οφειλόμενη σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω της κούρασης και της υπνηλίας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ σε κλινικές δοκιμές, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, κεφαλαλγία, κόπωση, σπασμοί και εξάνθημα. Οι περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν συχνά. Η συχνότητα εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3-4 παρουσιάζεται μετά τον Πίνακα 4.

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη γλοιώμα, η ναυτία (43 %) και ο έμετος (36 %) ήταν συνήθως Βαθμού 1 ή 2 (0 – 5 επεισόδια εμέτου σε 24 ώρες) και ήταν είτε αυτοπεριοριζόμενες είτε εύκολα ελεγχόμενες με την καθιερωμένη αντιεμετική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ναυτίας και εμέτου ήταν 4 %.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και αναφέρθηκαν κατά τη χρήση της TMZ μετά την κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 4. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργάνου 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 $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα ^α , καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία [†] , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα [†] , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ιός της ηπατίτιδας B [†] , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα ^β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα	

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία [†] , πανκυτταροπενία, πετέχειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing ^γ
Όχι συχνές:	Άποιος διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια ^δ , παραισθησία, υπνηλία, διαταραχή λόγου, διαταραχή της γεύσης, τρόμος
Όχι συχνές:	Επιληπτική κατάσταση (Status epilepticus), ημιπληγία, εξωπυραμидική διαταραχή, παροσμία, βάδισμα μη φυσιολογικό, υπεραισθησία, διαταραχή αισθητικότητας, μη φυσιολογικός συντονισμός
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης ^ε , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Κώφωση ^ζ , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία ^η
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάνθειες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κολπίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια [†] , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος ^θ , δυσπεψία, δυσφαγία
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια [†] , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Εξάνθημα, αλωπεκία
Συχνές:	Ερύθημα, ξηροδερμία, κνησμός
Όχι συχνές:	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, ερυθροδερμία, αποφολίδωση δέρματος, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα, εφίδρωση αυξημένη, μη φυσιολογική μελάγχρωση
Μη γνωστές:	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό ^ι
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων ^κ , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία ^λ

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

- ^a Περιλαμβάνει την φαρυγγίτιδα, την ρινοφαρυγγίτιδα, την φαρυγγίτιδα από Στρεπτόκοκκο
^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα
^γ Περιλαμβάνει το σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο Cushing
^δ Περιλαμβάνει τη νευροπάθεια, την περιφερική νευροπάθεια, την πολυνευροπάθεια, την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, την περιφερική κινητική νευροπάθεια
^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή
^ς Περιλαμβάνει την κώφωση, την αμφοτερόπλευρη κώφωση, την νευροαισθητήριο κώφωση, την ετερόπλευρη κώφωση
^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός
^θ Περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας, την κοιλιακή δυσφορία
^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση
^κ Περιλαμβάνει την δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, την ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, τα ηπατικά ένζυμα αυξημένα
^λ Περιλαμβάνει την κάκωση από ακτινοβολία, την κάκωση δέρματος από ακτινοβολία
[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακόηθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία σε νοσοκομείο ή/και διακοπή της TMZ 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 φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Υπήρξαν 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 γλοίωμα, 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος TMZ έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3-18 ετών) με υποτροπιάζον γλοιόωμα εγκεφαλικού στελέχους ή υποτροπιάζον αστροκύτωμα υψηλού βαθμού, σε ένα σχήμα χορηγούμενο ημερησίως για 5 ημέρες κάθε 28 ημέρες. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η ανοχή στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδια με εκείνη στους ενήλικες. Η ασφάλεια της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

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 ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες) με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλάμβαναν 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: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζόλο 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 του προϊόντος μεθυλίωσης.

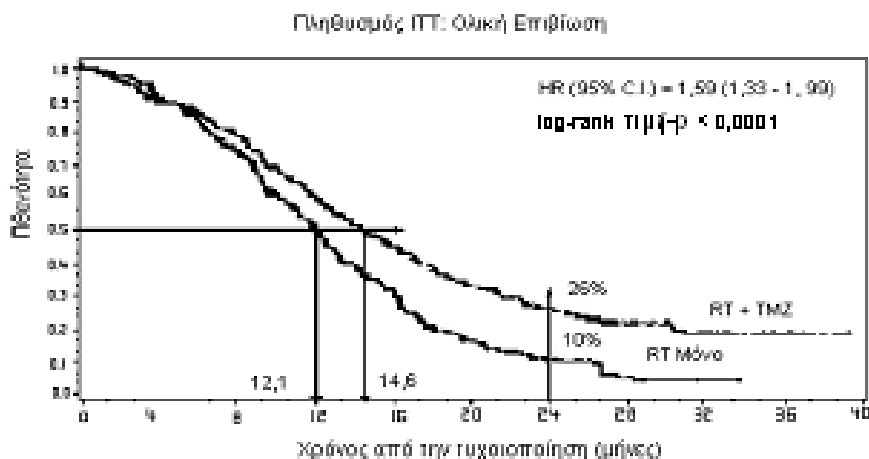
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (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 TMZ (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 jirovecii* (PCP) απαιτείτο κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

Η σχέση κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33 - 1,91) με log-rank $p < 0,0001$ υπέρ του σκέλους της TMZ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + TMZ. Η προσθήκη της συγχωρηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα απέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT μόνον (Σχήμα 1).



Σχήμα 1 Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS] ≥ 70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, εξήχθησαν από δύο κλινικές μελέτες με από του στόματος TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική μελέτη σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία), και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή της TMZ έναντι της προκαρβαζίνης σε ένα σύνολο 225 ασθενών (67 % έλαβαν προηγούμενα αγωγή με χημειοθεραπεία που βασιζόταν σε νιτροζουρία). Και στις δύο μελέτες το κύριο τελικό σημείο ήταν η ελεύθερη προόδου επιβίωση (PFS) που καθοριζόταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη προόδου επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική διάμεση επιβίωση, 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασιζόμενος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα - $\chi^2 p = 0,008$) 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 στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank $p = 0,33$). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) ($\chi^2 p = 0,019$). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS ≥ 80 .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη όπως ήταν τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της

κατάστασης επίδοσης (μείωση σε KPS < 70 ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την πρόοδο σ' αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 μέχρι 2,1 μήνες περισσότερο για την TMZ 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 TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS 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 και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) $n=162$. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνιαία επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικά αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η TMZ υδρολύεται αυτόματα σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυτόματα σε 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), ένα γνωστό ενδιάμεσο στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του πυρινητικού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι το ενεργό αλκυλιωτικό συστατικό. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται αρχικά στην αλκυλίωση του DNA κυρίως στις θέσεις O^6 και N^7 της γουανίνης. Σχετικά με την AUC της TMZ, 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 TMZ, 1,8 hr.

Απορρόφηση

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

Κατανομή

Η TMZ εμφανίζει χαμηλά επίπεδα σύζευξης με πρωτεΐνες (10 % έως 20 %) και συνεπώς δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με ουσίες που έχουν υψηλή σύζευξη με πρωτεΐνες.

Απεικονιστικές εξετάσεις PET (Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων) σε ανθρώπους και τα προκλινικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διαπερατότητα στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή, η έκθεση του CSF βασισμένη στο AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα που είναι συμβατό με δεδομένα σε πειραματόζωα.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) 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 τεμοζολαμίδη στην μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδη (AIC) ή ως μη ταυτοποιούμενοι πολικοί μεταβολίτες.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας, ή του καπνίσματος. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες. Όμως, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 1.000 mg/m^2 ανά κύκλο τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ένα μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδή. 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, τα ευρήματα αυτά δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο, και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες 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 επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προνεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης; είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

άνυδρη λακτόζη,
κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου,

άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο τύπου Α,
τρυγικό οξύ,
στεατικό οξύ.

Κέλυφος καψακίου:

ζελατίνη,
τιτανίου διοξείδιο (E 171),
νάτριο λαουρυλοθειικό,
κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172),
ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172).

Μελάνη εκτύπωσης:

κόμμεα λάκκας,
προπυλενογλυκόλη (E 1520),
κεκαθαρμένο ύδωρ,
αμμωνίου υδροξείδιο,
καλίου υδροξείδιο,
μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Συσκευασία φιάλης

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία φιάλης

Τύπου I σκοτεινόχρωμα γυάλινα φιαλίδια με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, τα οποία περιέχουν 5 ή 20 σκληρά καψάκια.
Το κουτί περιέχει μία φιάλη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Οι φακελλίσκοι αποτελούνται από γραμμικό πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (εσωτερική στοιβάδα), αλουμίνιο και τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο.
Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο και διατίθεται μέσα σε ένα χάρτινο κουτί.
Το κουτί περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια, σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή τη βλεννογόνο μεμβράνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Temodal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, θα πρέπει να πλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να φυλάνε τα καψάκια σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/011
EU/1/98/096/012
EU/1/98/096/019
EU/1/98/096/020

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιανουαρίου 1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιανουαρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 250 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδη (temozolomide).

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 154,3 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα και πώμα και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Το πώμα είναι εντυπωμένο με «Temodal». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «250 mg», το λογόγραμμα της Schering-Plough και δύο ραβδώσεις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temodal ενδείκνυται για την θεραπεία των:

- ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα συγχρηγούμενα 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

Το Temodal πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς που έχουν εμπειρία στην ογκολογική θεραπεία όγκων του εγκεφάλου.

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temodal χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηγίησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

Φάση συγχρηγίησης

Η TMZ χορηγείται από το στόμα στη δόση των 75 mg/m² την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενη με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά καθυστέρηση ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με αιματολογικά και μη αιματολογικά κριτήρια τοξικότητας. Η χορήγηση της TMZ μπορεί να

συνεχιστεί καθ' όλη την περίοδο των 42 ημερών της περιόδου συγχορήγησης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

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

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

<i>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ</i>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^α	Τερματισμός TMZ
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, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

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

Φάση μονοθεραπείας

Τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης συγχορήγησης TMZ + RT, η TMZ χορηγείται για έως 6 κύκλους μονοθεραπείας. Η δόση στον Κύκλο 1 (μονοθεραπεία) είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα 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 αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακωνόταν στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα έπρεπε να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες του κάθε μεταγενέστερου κύκλου εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται 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 TMZ). Η δόση θα πρέπει να μειώνεται ή να τερματίζεται η χορήγηση σύμφωνα με τον Πίνακα 3.

<i>Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία</i>		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	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

<i>Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας</i>		
Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	< 50 x 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 TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ 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) εμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.

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

Ένας κύκλος θεραπείας αποτελείται από 28 ημέρες. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η TMZ χορηγείται από το στόμα σε δόση 200 mg/m² μία φορά την ημέρα 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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακήθες γλοϊώμα. Η εμπειρία σε αυτά τα παιδιά είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της TMZ 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 TMZ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child's Class C) ή με νεφρική δυσλειτουργία. Βασίζόμενοι στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της TMZ, δεν είναι πιθανόν να απαιτούνται μειώσεις της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή οποιουδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όταν η TMZ χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια Temodal θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς με άδειο στομάχι.

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 που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στη δακαρβαζίνη (DTIC).

Σοβαρή μυελοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ευκαιριακές λοιμώξεις και επανενεργοποίηση λοιμώξεων

Ευκαιριακές λοιμώξεις (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίηση λοιμώξεων (όπως HBV, CMV) έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Σε περιστατικά που εμφανίστηκαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή τεμοζολομίδης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν ταυτοχρόνως στεροειδή.

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο για να αναπτύξουν πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορήγηση TMZ και RT για το σχήμα 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 μεγαλύτερη εμφάνιση της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), σε ορισμένες περιπτώσεις με αποτέλεσμα το θάνατο. Θα πρέπει να ζητείται η γνώμη ειδικών σε νόσο του ήπατος πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετική ορολογική δοκιμασία ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργό νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατική κάκωση, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες αρχικής ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν αυτές είναι μη φυσιολογικές, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου πριν την έναρξη χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με

σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδη.

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 συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ. Μπορεί να χορηγείται αντιεμετική θεραπεία πριν από ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

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 εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινυτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίμης, περιπλέκει την αξιολόγηση. 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 $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. 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 θεραπείας 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 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία από τη χρήση της TMZ 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 αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Γι' αυτό η TMZ θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι 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, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή δυσασπορρόφηση της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Νάτριο

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η χορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της τεμοζολομίδης ή την έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη του μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμιδίου (MTIC).

Η χορήγηση της TMZ με τροφή είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση 33 % της C_{max} και 9 % της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC).

Καθώς δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι η μεταβολή στη C_{max} είναι κλινικά σημαντική, το Temodal θα πρέπει να χορηγείται χωρίς τροφή.

Βασιζόμενοι σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωροπεραζίνης, φαινυτοΐνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων, ή φαινοβαρβιτάλης δεν μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

Δεν έχουν διεξαχθεί κλινικές μελέτες για να διευκρινίσουν τη δράση της TMZ στο μεταβολισμό ή την αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες, σε επίμυες και κουνέλια που έλαβαν 150 mg/m² TMZ, εμφανίστηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temodal δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης ενόσω λαμβάνουν TMZ.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς σε άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας για μη αναστρέψιμη στειρότητα οφειλόμενη σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω της κούρασης και της υπνηλίας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ σε κλινικές δοκιμές, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, κεφαλαλγία, κόπωση, σπασμοί και εξάνθημα. Οι περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν συχνά. Η συχνότητα εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3-4 παρουσιάζεται μετά τον Πίνακα 4.

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη γλοιώμα, η ναυτία (43 %) και ο έμετος (36 %) ήταν συνήθως Βαθμού 1 ή 2 (0 – 5 επεισόδια εμέτου σε 24 ώρες) και ήταν είτε αυτοπεριοριζόμενες είτε εύκολα ελεγχόμενες με την καθιερωμένη αντιεμετική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ναυτίας και εμέτου ήταν 4 %.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και αναφέρθηκαν κατά τη χρήση της TMZ μετά την κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 4. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργάνου 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 $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα ^α , καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία [†] , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα [†] , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ιός της ηπατίτιδας B [†] , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα ^β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα	

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία [†] , πανκυτταροπενία, πετέχειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing ^γ
Όχι συχνές:	Άποιος διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια ^δ , παραισθησία, υπνηλία, διαταραχή λόγου, διαταραχή της γεύσης, τρόμος
Όχι συχνές:	Επιληπτική κατάσταση (Status epilepticus), ημιπληγία, εξωπυραμидική διαταραχή, παροσμία, βάδισμα μη φυσιολογικό, υπεραισθησία, διαταραχή αισθητικότητας, μη φυσιολογικός συντονισμός
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης ^ε , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Κώφωση ^ζ , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία ^η
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάνθειες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κολπίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια [†] , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος ^θ , δυσπεψία, δυσφαγία
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια [†] , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Εξάνθημα, αλωπεκία
Συχνές:	Ερύθημα, ξηροδερμία, κνησμός
Όχι συχνές:	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, ερυθροδερμία, αποφολίδωση δέρματος, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα, εφίδρωση αυξημένη, μη φυσιολογική μελάγχρωση
Μη γνωστές:	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό ^ι
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων ^κ , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία ^λ

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

- ^a Περιλαμβάνει την φαρυγγίτιδα, την ρινοφαρυγγίτιδα, την φαρυγγίτιδα από Στρεπτόκοκκο
^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα
^γ Περιλαμβάνει το σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο Cushing
^δ Περιλαμβάνει τη νευροπάθεια, την περιφερική νευροπάθεια, την πολυνευροπάθεια, την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, την περιφερική κινητική νευροπάθεια
^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή
^ς Περιλαμβάνει την κώφωση, την αμφοτερόπλευρη κώφωση, την νευροαισθητήριο κώφωση, την ετερόπλευρη κώφωση
^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός
^θ Περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας, την κοιλιακή δυσφορία
^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση
^κ Περιλαμβάνει την δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, την ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, τα ηπατικά ένζυμα αυξημένα
^λ Περιλαμβάνει την κάκωση από ακτινοβολία, την κάκωση δέρματος από ακτινοβολία
[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακόηθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία σε νοσοκομείο ή/και διακοπή της TMZ 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 φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Υπήρξαν 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 γλοίωμα, 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος TMZ έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3-18 ετών) με υποτροπιάζον γλοιόωμα εγκεφαλικού στελέχους ή υποτροπιάζον αστροκύτωμα υψηλού βαθμού, σε ένα σχήμα χορηγούμενο ημερησίως για 5 ημέρες κάθε 28 ημέρες. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η ανοχή στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδια με εκείνη στους ενήλικες. Η ασφάλεια της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

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 ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργανική ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες) με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριλάμβαναν 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: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζόλο 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 του προϊόντος μεθυλίωσης.

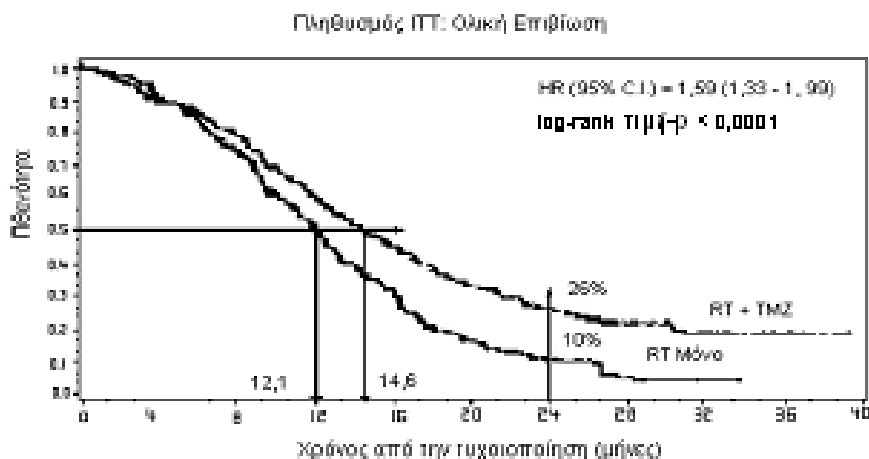
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (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 TMZ (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 jirovecii* (PCP) απαιτείτο κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

Η σχέση κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33 - 1,91) με log-rank $p < 0,0001$ υπέρ του σκέλους της TMZ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + TMZ. Η προσθήκη της συγχωρηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα απέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT μόνον (Σχήμα 1).



Σχήμα 1 Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS] ≥ 70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, εξήχθησαν από δύο κλινικές μελέτες με από του στόματος TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική μελέτη σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία), και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή της TMZ έναντι της προκαρβαζίνης σε ένα σύνολο 225 ασθενών (67 % έλαβαν προηγούμενα αγωγή με χημειοθεραπεία που βασιζόταν σε νιτροζουρία). Και στις δύο μελέτες το κύριο τελικό σημείο ήταν η ελεύθερη προόδου επιβίωση (PFS) που καθοριζόταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη προόδου επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική διάμεση επιβίωση, 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασιζόμενος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα - $\chi^2 p = 0,008$) 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 στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank $p = 0,33$). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) ($\chi^2 p = 0,019$). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS ≥ 80 .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη όπως ήταν τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της

κατάστασης επίδοσης (μείωση σε KPS < 70 ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την πρόοδο σ' αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 μέχρι 2,1 μήνες περισσότερο για την TMZ 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 TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS 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 και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) $n=162$. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνη επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικώς αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η TMZ υδρολύεται αυτόματα σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυτόματα σε 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), ένα γνωστό ενδιάμεσο στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του πυρινηκού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι το ενεργό αλκυλιωτικό συστατικό. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται αρχικά στην αλκυλίωση του DNA κυρίως στις θέσεις O^6 και N^7 της γουανίνης. Σχετικά με την AUC της TMZ, 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 TMZ, 1,8 hr.

Απορρόφηση

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

Κατανομή

Η TMZ εμφανίζει χαμηλά επίπεδα σύζευξης με πρωτεΐνες (10 % έως 20 %) και συνεπώς δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με ουσίες που έχουν υψηλή σύζευξη με πρωτεΐνες.

Απεικονιστικές εξετάσεις PET (Τομογραφία Εκπομπής Ποζιτρονίων) σε ανθρώπους και τα προκλινικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διαπερατότητα στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή, η έκθεση του CSF βασισμένη στο AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα που είναι συμβατό με δεδομένα σε πειραματόζωα.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) 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 τεμοζολαμίδη στην μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδη (AIC) ή ως μη ταυτοποιούμενοι πολικοί μεταβολίτες.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας, ή του καπνίσματος. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες. Όμως, 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 μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδή. 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, τα ευρήματα αυτά δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο, και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες 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 επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης; είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

άνυδρη λακτόζη,
κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου,

άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίουχο τύπου Α,
τρυγικό οξύ,
στεατικό οξύ.

Κέλυφος καψακίου:

ζελατίνη,
τιτανίου διοξείδιο (E 171)
νάτριο λαουρυλοθειικό.

Μελάνη εκτύπωσης:

κόμμεα λάκκας,
προπυλενογλυκόλη (E 1520),
κεκαθαρισμένο ύδωρ,
αμμωνίου υδροξείδιο,
καλίου υδροξείδιο,
μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E 172).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Συσκευασία φιάλης

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατευτεί από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασία φιάλης

Τύπου I σκοτεινόχρωμα γυάλινα φιαλίδια με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, τα οποία περιέχουν 5 ή 20 σκληρά καψάκια.
Το κουτί περιέχει μία φιάλη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Οι φακελλίσκοι αποτελούνται από γραμμικό πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (εσωτερική στοιβάδα), αλουμίνιο και τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο.
Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο και διατίθεται μέσα σε ένα χάρτινο κουτί.
Το κουτί περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια, σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή τη βλεννογόνο μεμβράνη πρέπει να αποφεύγεται. Εάν το Temodal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, θα πρέπει να πλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

Θα πρέπει να συστήνεται στους ασθενείς να φυλάνε τα καψάκια σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/007
EU/1/98/096/008
EU/1/98/096/021
EU/1/98/096/022

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιανουαρίου 1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιανουαρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης.

Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος προς έγχυση περιέχει 2,5 mg τεμοζολομίδης.

Έκδοχο(α) με γνωστή δράση:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 55,2 mg νατρίου.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση.

Λευκή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temodal ενδείκνυται για την θεραπεία των:

- ενηλίκων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα συγχρηγούμενο 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

Το Temodal πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς που έχουν εμπειρία στην ογκολογική θεραπεία όγκων του εγκεφάλου.

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temodal χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηγήγησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

Φάση συγχρηγήγησης

Η TMZ χορηγείται στη δόση των 75 mg/m² την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενη με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά καθυστέρηση ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με αιματολογικά και μη αιματολογικά κριτήρια τοξικότητας.

Η χορήγηση της TMZ μπορεί να συνεχιστεί καθ' όλη τη διάρκεια των 42 ημερών της περιόδου συγχρηγήγησης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

- απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$

- αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$
- Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας (CTC) μη αιματολογική τοξικότητα \leq Βαθμού 1 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο).

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

<i>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ</i>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^α	Τερματισμός TMZ
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, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

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

Φάση μονοθεραπείας

Τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης συγχορήγησης TMZ + RT, η TMZ χορηγείται για έως 6 κύκλους μονοθεραπείας. Η δόση στον Κύκλο 1 (μονοθεραπεία) είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα 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 αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακώθηκε στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα πρέπει να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες του κάθε μεταγενέστερου κύκλου εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται 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 TMZ). Η δόση θα πρέπει να μειώνεται ή να τερματίζεται η χορήγηση σύμφωνα με τον Πίνακα 3.

<i>Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία</i>		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	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

<i>Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας</i>		
Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	< 50 x 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 TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ 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) εμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.

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

Ένας κύκλος θεραπείας αποτελείται από 28 ημέρες. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η TMZ χορηγείται σε δόση 200 mg/m² μία φορά την ημέρα τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί 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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακήθες γλοϊώμα. Η εμπειρία σε αυτά τα παιδιά είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική της TMZ 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 TMZ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child's Class C) ή με νεφρική δυσλειτουργία. Βασισμένοι στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της TMZ, δεν είναι πιθανόν να απαιτούνται μειώσεις της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή οποιουδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όταν η TMZ χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

Ηλικιωμένοι ασθενείς

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

Τρόπος χορήγησης

Το Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση πρέπει να χορηγείται **μόνο με ενδοφλέβια έγχυση**. Δεν πρέπει να χορηγείται από άλλες οδούς χορήγησης, όπως η ενδορραχιαία, η ενδομυϊκή, ή η υποδόρια οδός. Το Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση μπορεί να χορηγηθεί από την ίδια γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης μαζί με ενέσιμο διάλυμα Χλωριούχου Νατρίου 0,9%. Είναι μη συμβατό με διαλύματα δεξτρόζης.

Η κατάλληλη δόση της TMZ θα πρέπει να εγχύεται ενδοφλεβίως χρησιμοποιώντας μία αντλία για μία περίοδο 90 λεπτών.

Όπως και με άλλους παρόμοιους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, συνιστάται προσοχή για να αποφευχθεί η εξαγγείωση. Τοπικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις στη θέση ένεσης, οι οποίες ήταν κυρίως ήπιες και μικρής διάρκειας αναφέρθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση. Οι προκλινικές μελέτες δεν έδειξαν μόνιμη βλάβη των ιστών (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.3).

Το Temodal είναι επίσης διαθέσιμο υπό τη μορφή σκληρού καψακίου (από στόματος χρήση). Το Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση, χορηγούμενο ως ενδοφλέβια έγχυση για 90 λεπτά, είναι βιοϊσοδύναμο με τη μορφή του σκληρού καψακίου (βλ. παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στη δακαρβαζίνη (DTIC).

Σοβαρή μυελοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ευκαιριακές λοιμώξεις και επανενεργοποίηση λοιμώξεων

Ευκαιριακές λοιμώξεις (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίηση λοιμώξεων (όπως HBV, CMV) έχουν παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

Σε περιστατικά που εμφανίστηκαν μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών) παρατηρήθηκε σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή τεμοζολομίδης σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένων περιπτώσεων ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν ταυτοχρόνως στεροειδή.

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχρόνηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να είναι σε ιδιαίτερο κίνδυνο για να αναπτύξουν πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχρόνηση TMZ και RT για το σχήμα 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 μεγαλύτερη εμφάνιση της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP, ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), σε ορισμένες περιπτώσεις με αποτέλεσμα το θάνατο. Θα πρέπει να ζητείται η γνώμη ειδικών σε νόσο του ήπατος πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετική ορολογική δοκιμασία ηπατίτιδας Β

(συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργό νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

Ηπατική κάκωση, συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8). Θα πρέπει να πραγματοποιούνται δοκιμασίες αρχικής ηπατικής λειτουργίας πριν την έναρξη της θεραπείας. Εάν αυτές είναι μη φυσιολογικές, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου πριν την έναρξη χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδα.

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 συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ.

Μπορεί να χορηγείται αντιεμετική θεραπεία πριν από ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

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 εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινυτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίμης, περιπλέκει την αξιολόγηση. 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 $> 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων $> 100 \times 10^9/l$. 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 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της TMZ 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 αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, σε σύγκριση με τους νεότερους ασθενείς. Γι' αυτό, η TMZ θα πρέπει να χορηγείται με ιδιαίτερη προσοχή σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάφυξη πριν από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 55,2 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που ισοδυναμεί με το 2,8 % της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς με ελεγχόμενη διαίτα σε νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η χορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της τεμοζολομίδης ή στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη του μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμιδίου (MTIC).

Βασισμένοι σε μία ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προγλωροπεραζίνης, φαινοτοΐνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H₂ υποδοχέων, ή φαινοβαρβιτάλης δεν μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μία μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να διευκρινίσουν τη δράση της TMZ στο μεταβολισμό ή την αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει τις φαρμακοκινητικές άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

Το Temodal δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης ενόσω λαμβάνουν TMZ.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς σε άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας για μη αναστρέψιμη στειρότητα οφειλόμενη σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων λόγω της κούρασης και της υπνηλίας (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από τις κλινικές δοκιμές με σκληρά καψάκια

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TMZ σε κλινικές δοκιμές, οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, κεφαλαλγία, κόπωση, σπασμοί και εξάνθημα. Οι περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν συχνά. Η συχνότητα εργαστηριακών ευρημάτων Βαθμού 3-4 παρουσιάζεται μετά τον Πίνακα 4.

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη γλοιώμα, η ναυτία (43 %) και ο έμετος (36 %) ήταν συνήθως Βαθμού 1 ή 2 (0 – 5 επεισόδια εμέτου σε 24 ώρες) και ήταν είτε αυτοπεριοριζόμενες είτε εύκολα ελεγχόμενες με την καθιερωμένη αντιεμετική θεραπεία. Η συχνότητα εμφάνισης σοβαρής ναυτίας και εμέτου ήταν 4 %.

Κατάλογος σε μορφή πίνακα των ανεπιθύμητων ενεργειών

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες και αναφέρθηκαν κατά τη χρήση της TMZ μετά την κυκλοφορία παρατίθενται στον Πίνακα 4. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργάνου 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 $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα ^α , καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία [†] , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα [†] , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ιός της ηπατίτιδας B [†] , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα ^β
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα	

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία [†] , πανκυτταροπενία, πετέχειες
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing ^γ
Όχι συχνές:	Άποιος διαβήτης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
Ψυχιατρικές διαταραχές	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια ^δ , παραισθησία, υπνηλία, διαταραχή λόγου, διαταραχή της γεύσης, τρόμος
Όχι συχνές:	Επιληπτική κατάσταση (Status epilepticus), ημιπληγία, εξωπυραμидική διαταραχή, παροσμία, βάδισμα μη φυσιολογικό, υπεραισθησία, διαταραχή αισθητικότητας, μη φυσιολογικός συντονισμός
Οφθαλμικές διαταραχές	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης ^ε , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	
Συχνές:	Κώφωση ^ζ , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία ^η
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
Καρδιακές διαταραχές	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
Αγγειακές διαταραχές	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάνθειες
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κολπίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια [†] , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος ^θ , δυσπεψία, δυσφαγία
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια [†] , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Πολύ συχνές:	Εξάνθημα, αλωπεκία
Συχνές:	Ερύθημα, ξηροδερμία, κνησμός
Όχι συχνές:	Τοξική επιδερμική νεκρόλυση, σύνδρομο Stevens Johnson, αγγειοοίδημα, πολύμορφο ερύθημα, ερυθροδερμία, αποφολίδωση δέρματος, αντίδραση από φωτοευαισθησία, κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα, εφίδρωση αυξημένη, μη φυσιολογική μελάγχρωση
Μη γνωστές:	Φαρμακευτική αντίδραση με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	
Συχνές:	Συχνουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό ^ι
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
Παρακλινικές εξετάσεις	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων ^κ , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία ^λ

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

- ^a Περιλαμβάνει την φαρυγγίτιδα, την ρινοφαρυγγίτιδα, την φαρυγγίτιδα από Στρεπτόκοκκο
^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα
^γ Περιλαμβάνει το σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο Cushing
^δ Περιλαμβάνει τη νευροπάθεια, την περιφερική νευροπάθεια, την πολυνευροπάθεια, την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, την περιφερική κινητική νευροπάθεια
^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή
^ς Περιλαμβάνει την κώφωση, την αμφοτερόπλευρη κώφωση, την νευροαισθητήριο κώφωση, την ετερόπλευρη κώφωση
^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός
^θ Περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας, την κοιλιακή δυσφορία
^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση
^κ Περιλαμβάνει την δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, την ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, τα ηπατικά ένζυμα αυξημένα
^λ Περιλαμβάνει την κάκωση από ακτινοβολία, την κάκωση δέρματος από ακτινοβολία
[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακόηθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία σε νοσοκομείο ή/και διακοπή της TMZ 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 φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Υπήρξαν 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 γλοίωμα, 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος TMZ 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. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η ανοχή στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδια με εκείνη στους ενήλικες. Η ασφάλεια της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές με IV

Το Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση ελευθερώνει ισοδύναμη δόση TMZ και έκθεση στην τεμοζολομίδη και στον ενεργό μεταβολίτη της MTIC όπως τα αντίστοιχα σκληρά καψάκια Temodal (βλ. παράγραφο 5.2). Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις οι οποίες αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια των δύο μελετών με την ενδοφλέβια μορφή (n=35) αλλά όχι στις μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν σκληρά καψάκια, ήταν αντιδράσεις της θέσης έγχυσης: άλγος, ερεθισμός, κνησμός, θερμότητα, διόγκωση και ερύθημα, καθώς και αιμάτωμα.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

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 ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργανική 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 συμπεριλάμβαναν 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: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζόλο καρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στην θέση O⁶ της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση να συμβαίνει επίσης στην θέση N⁷. Οι κυτταροτοξικές βλάβες που ακολουθούν πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση του προϊόντος μεθυλίωσης.

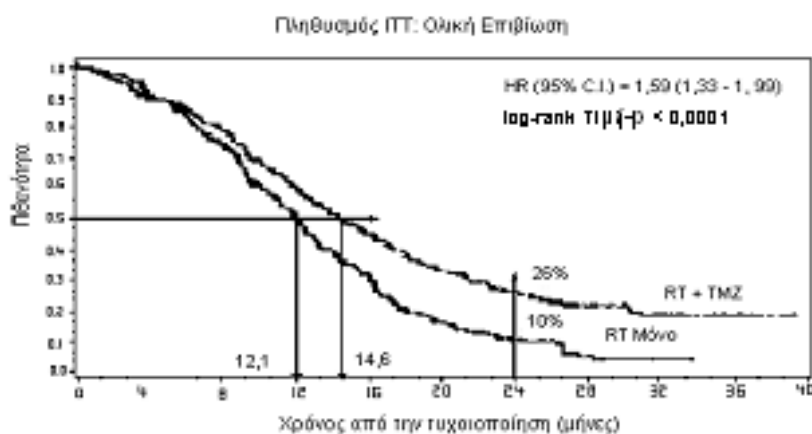
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (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 TMZ (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 jirovecii* (PCP) απαιτείτο κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

Η σχέση κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33 - 1,91) με log-rank $p < 0,0001$ υπέρ του σκέλους της TMZ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + TMZ. Η προσθήκη της συγχρηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα απέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT μόνον (Σχήμα 1).



Σχήμα 1 Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS] ≥ 70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, εξήχθησαν από δύο κλινικές μελέτες με από του στόματος TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική μελέτη σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία), και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή της TMZ έναντι της προκαρβαζίνης σε ένα σύνολο 225 ασθενών (67 % έλαβαν προηγούμενα αγωγή με χημειοθεραπεία που βασιζόταν σε νιτροζουρία). Και στις δύο δοκιμές, το κύριο τελικό σημείο ήταν η ελεύθερη προόδου επιβίωση (PFS) που καθοριζόταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη προόδου επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική

διάμεση επιβίωση 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασιζόμενος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα - $x^2 p = 0,008$) 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 στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank $p = 0,33$). Στους 6 μήνες το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) ($x^2 p = 0,019$). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS ≥ 80 .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη όπως ήταν τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης επίδοσης (μείωση σε KPS < 70 ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την πρόοδο σ' αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 μέχρι 2,1 μήνες περισσότερο για την TMZ 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 TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS 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 και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) $n=162$. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνη επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν όμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικής αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση η βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η TMZ υδρολύεται αυτόματα σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυτόματα σε 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), ένα γνωστό ενδιάμεσο στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του πυρινητικού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι το ενεργό αλκυλιωτικό συστατικό. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται αρχικά στην αλκυλίωση του DNA κυρίως στις θέσεις O^6 και N^7 της γουανίνης. Σχετικά με την AUC της TMZ, η έκθεση στο MTIC και AIC είναι $\sim 2,4$ % και 23 %, αντίστοιχα. *In vivo*, ο $t_{1/2}$ του MTIC ήταν παρόμοιος με αυτόν της TMZ, 1,8 hr.

Σε μία ανοιχτή, διπλά διασταυρούμενη μελέτη βιοϊσοδυναμίας της φαρμακοκινητικής της από στόματος και ενδοφλέβιας TMZ σε ασθενείς με πρωτοπαθείς κακοήθειες του κεντρικού νευρικού συστήματος (CNS), το Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση που χορηγήθηκε για 90 λεπτά βρέθηκε να είναι βιοϊσοδύναμο για τη C_{max} και την AUC της TMZ και του MTIC συγκριτικά με τα σκληρά καψάκια Temodal, μετά από χορήγηση δόσης 150 mg/m². Οι μέσες τιμές της C_{max} για την TMZ και το MTIC ήταν 7,4 μg/ml και 320 ng/ml, αντιστοίχως, μετά από 90 λεπτά ενδοφλέβιας έγχυσης. Οι μέσες τιμές της AUC (0 \rightarrow ∞) για την TMZ και το MTIC ήταν 25 μg·h/ml και 1.004 ng·h/ml, αντιστοίχως.

Απορρόφηση

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

Κατανομή

Η TMZ εμφανίζει χαμηλά επίπεδα σύζευξης με πρωτεΐνες (10 % έως 20 %) και συνεπώς δεν αναμένονται αλληλεπιδράσεις με ουσίες που έχουν υψηλή σύζευξη με πρωτεΐνες.

Απεικονιστικές εξετάσεις PET (Τομογραφία Εκτομής Ποζιτρονίων) σε ανθρώπους και τα προκλινικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διαπερατότητα στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή, η έκθεση του CSF βασισμένη στην AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα, που είναι συμβατό με δεδομένα σε πειραματόζωα.

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής ($t_{1/2}$) 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 τεμοζολαμίδη στην μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδη (AIC) ή ως μη ταυτοποιούμενοι πολικοί μεταβολίτες.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας, ή του καπνίσματος. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, τα προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοια με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες. Όμως, 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 μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης, 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικτυοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδή. 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, τα ευρήματα αυτά δεν φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο, και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες 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 επίμυες ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προνεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης; είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

Η ενδοφλέβια μορφή προκάλεσε τοπικό ερεθισμό στη θέση της ένεσης και στα κουνέλια και στους επίμυες. Ο ερεθισμός ήταν παροδικός και δεν σχετίστηκε με μακροχρόνια βλάβη των ιστών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Μαννιτόλη (E421)
Θρεονίνη
Πολυσορβικό 80
Νάτριο κιτρικό (για ρύθμιση του pH)
Πυκνό υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Κλειστό φιαλίδιο: 4 χρόνια

Ανασυσταθέν διάλυμα:

Μετά την ανασύσταση η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση αποδείχθηκε για 14 ώρες στους 25°C, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης.

Από μικροβιολογικής απόψεως, το προϊόν θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι φύλαξης κατά τη χρήση και οι συνθήκες πριν από τη χρήση είναι στην αρμοδιότητα του χρήστη και κανονικά δεν θα είναι περισσότερο από 24 ώρες στους 2 έως 8°C, εκτός κι αν η ανασύσταση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και εγκεκριμένες άσηπτες συνθήκες.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Για τις συνθήκες διατήρησης του ανασυσταθέντος φαρμακευτικού προϊόντος, βλέπε παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Διαφανές γυάλινο φιαλίδιο τύπου I πωματισμένο με ελαστικό πώμα βρωμοβουτυλίου και κάψες αλουμινίου με κάλυμμα που ανοίγει χρώματος ροδακινί. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg TMZ.

Το Temodal 2,5 mg/ml διατίθεται ως συσκευασία του 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Χρειάζεται προσοχή κατά τον χειρισμό του Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση. Η χρήση γαντιών και άσηπτης τεχνικής είναι απαραίτητη. Εάν το Temodal 2,5 mg/ml έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, θα πρέπει να ξεπλυθεί αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό.

Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανασυστάται με 41 ml αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος. Το προκύπτον διάλυμα περιέχει 2,5 mg/ml TMZ. Τα φιαλίδια θα πρέπει να ανακινούνται ελαφρά και να μην αναταράσσονται. Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται και όποιο φιαλίδιο περιέχει ορατή σωματιδιακή ύλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται. Ένας όγκος μέχρι 40 ml ανασυσταθέντος διαλύματος θα πρέπει να αναρροφάται, σύμφωνα με τη συνολικά συνταγογραφούμενη δόση και μεταφέρεται μέσα σε έναν άδειο σάκο έγχυσης 250 ml (από PVC ή πολυολεφίνη). Ο σωλήνας της αντλίας θα πρέπει να προσαρμόζεται στο σάκο, να αφαιρείται ο αέρας από το σωλήνα και μετά να πωματίζεται. Το Temodal 2,5 mg/ml πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση **μόνο** για μία περίοδο 90 λεπτών.

Το Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση μπορεί να χορηγηθεί από την ίδια γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης μαζί με ενέσιμο διάλυμα Χλωριούχου Νατρίου 0,9%. Είναι μη συμβατό με διαλύματα δεξτρόζης.

Ελλείπει πρόσθετων δεδομένων, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή να εγχύεται ταυτόχρονα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας οδού.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/023

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιανουαρίου 1999
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 26 Ιανουαρίου 2009

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

SP Labo N.V.
Industriepark 30
2220 Heist op den Berg
Βέλγιο

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλ. Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην Ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού ορόσημου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 5 Ή ΤΩΝ 20 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ ΤΟΥ
TEMODAL 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 5 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/001 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/002 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temodal 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 5 Ή ΤΩΝ 20 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ ΤΟΥ
TEMODAL 20 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 20 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/003 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/004 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temodal 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 5 Ή ΤΩΝ 20 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ ΤΟΥ
TEMODAL 100 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 100 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομιδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/005 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/006 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temodal 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 5 Ή ΤΩΝ 20 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ ΤΟΥ
TEMODAL 140 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 140 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομιδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/009 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/010 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temodal 140 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 5 Ή ΤΩΝ 20 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ ΤΟΥ
TEMODAL 180 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 180 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/011 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/012 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temodal 180 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΦΙΑΛΗ ΤΩΝ 5 Ή ΤΩΝ 20 ΣΚΛΗΡΩΝ ΚΑΨΑΚΙΩΝ ΤΟΥ
TEMODAL 250 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 250 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/007 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/008 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temodal 250 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL
5 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 5 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL
20 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 20 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL
100 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 100 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL
140 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 140 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL
180 mg**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 180 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL 250 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 250 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL 5 mg
ΣΦΡΑΓΙΣΜΕΝΑ ΑΝΑ ΕΝΑ ΣΕ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 5 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους
20 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/024 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/025 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temodal 5 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL 20 mg
ΣΦΡΑΓΙΣΜΕΝΑ ΑΝΑ ΕΝΑ ΣΕ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 20 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους
20 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/013 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/014 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temodal 20 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL 100 mg
ΣΦΡΑΓΙΣΜΕΝΑ ΑΝΑ ΕΝΑ ΣΕ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 100 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους
20 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/015 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/016 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temodal 100 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL 140 mg
ΣΦΡΑΓΙΣΜΕΝΑ ΑΝΑ ΕΝΑ ΣΕ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 140 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους
20 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/017 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/018 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Temodal 140 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL 180 mg
ΣΦΡΑΓΙΣΜΕΝΑ ΑΝΑ ΕΝΑ ΣΕ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 180 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους
20 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/019 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/020 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temodal 180 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

**ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 5 Ή 20 ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ ΤΟΥ TEMODAL 250 mg
ΣΦΡΑΓΙΣΜΕΝΑ ΑΝΑ ΕΝΑ ΣΕ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 250 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους
20 σκληρά καψάκια σε φακελλίσκους

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.
Από στόματος χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/021 (5 σκληρά καψάκια)
EU/1/98/096/022 (20 σκληρά καψάκια)

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Temodal 250 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΣΚΛΗΡΟ ΚΑΨΑΚΙΟ ΤΟΥ TEMODAL 5 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 5 mg καψάκια
temozolomide
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΣΚΛΗΡΟ ΚΑΨΑΚΙΟ ΤΟΥ TEMODAL 20 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 20 mg καψάκια
temozolomide
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΣΚΛΗΡΟ ΚΑΨΑΚΙΟ ΤΟΥ TEMODAL 100 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 100 mg καψάκια
temozolomide
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΣΚΛΗΡΟ ΚΑΨΑΚΙΟ ΤΟΥ TEMODAL 140 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 140 mg καψάκια
temozolomide
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΣΚΛΗΡΟ ΚΑΨΑΚΙΟ ΤΟΥ TEMODAL 180 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 180 mg καψάκια
temozolomide
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ

ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΣ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ 1 ΣΚΛΗΡΟ ΚΑΨΑΚΙΟ ΤΟΥ TEMODAL 250 mg

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Temodal 250 mg καψάκια
temozolomide
Από στόματος χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης.
Μετά την ανασύσταση, 1 ml του διαλύματος προς έγχυση περιέχει 2,5 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: μαννιτόλη (E421), θρεονίνη, πολυσορβικό 80, κιτρικό νάτριο και πυκνό υδροχλωρικό οξύ
για ρύθμιση του pH.
Για το νάτριο, βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
1 φιαλίδιο 100 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μόνο για ενδοφλέβια χρήση.
Μόνο για εφάπαξ χρήση.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό
Αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μετά την ανασύσταση, χρησιμοποιήστε το διάλυμα εντός 14 ωρών στους 25 °C, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/023

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ
ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης.
Μετά την ανασύσταση, 1 ml του διαλύματος προς έγχυση περιέχει 2,5 mg.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Μαννιτόλη (E421), θρεονίνη, πολυσορβικό 80, κιτρικό νάτριο και υδροχλωρικό οξύ.
Για το νάτριο, βλέπε το φύλλο οδηγιών για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση
100 mg

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση, εφάπαξ χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χορήγηση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό
Αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια, τη μύτη.

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

Μετά την ανασύσταση: 14 ώρες στους 25 °C, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Απορρίψτε σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/98/096/023

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Temodal 5 mg σκληρά καψάκια
Temodal 20 mg σκληρά καψάκια
Temodal 100 mg σκληρά καψάκια
Temodal 140 mg σκληρά καψάκια
Temodal 180 mg σκληρά καψάκια
Temodal 250 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη (temozolomide)

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό σας ή τον νοσοκόμο.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Temodal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Temodal
3. Πώς να πάρετε το Temodal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Temodal
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Temodal και ποια είναι η χρήση του

Το Temodal περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται τεμοζολομίδη. Το φάρμακο αυτό είναι ένας παράγοντας για τους όγκους.

Το Temodal χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συγκεκριμένων μορφών όγκων του εγκεφάλου:

- σε ενήλικες με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα. Το Temodal χρησιμοποιείται αρχικά μαζί με ακτινοθεραπεία (φάση συγχορήγησης της θεραπείας) και μετά από αυτό μόνο του (φάση μονοθεραπείας).
- σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και σε ενήλικες ασθενείς με κακόηθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα. Το Temodal χρησιμοποιείται σε αυτούς τους όγκους εάν υποτροπιάσουν ή χειροτερέψουν μετά από συνήθη θεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Temodal

Μην πάρετε το Temodal

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τεμοζολομίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει αλλεργική αντίδραση στην δακαρβαζίνη (ένα αντικαρκινικό φάρμακο, που μερικές φορές καλείται DTIC). Σημεία αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνουν αίσθημα κνησμού, διακοπή αναπνοής ή συριγμό, διόγκωση του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού.
- σε περίπτωση που συγκεκριμένα είδη κυττάρων του αίματος έχουν μειωθεί σημαντικά (μυελοκαταστολή), όπως ο αριθμός λευκοκυττάρων και ο αριθμός αιμοπεταλίων σας. Αυτά τα κύτταρα του αίματος είναι σημαντικά για να καταπολεμούν τη λοίμωξη και για τη σωστή

πήξη του αίματος. Ο γιατρός σας θα ελέγχει το αίμα σας για να βεβαιωθεί ότι έχετε αρκετά από αυτά τα κύτταρα πριν να ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Temodal,

- καθώς θα πρέπει να παρακολουθείστε στενά για την ανάπτυξη μιας σοβαρής μορφής θωρακικής λοίμωξης που καλείται πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Εάν είσθε νεοδιαγνωσμένος ασθενής (πολύμορφο γλοιοβλάστωμα) μπορεί να λάβετε το Temodal για 42 ημέρες σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει επίσης φάρμακο που θα σας βοηθήσει να αποτρέψετε αυτού του τύπου την πνευμονία (PCP).
- Αν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα μια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή το Temodal θα μπορούσε να προκαλέσει επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά από το γιατρό τους για σημεία αυτής της λοίμωξης, πριν από την έναρξη της θεραπείας.
 - εάν έχετε χαμηλές τιμές ερυθροκυττάρων (αναιμία), λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, ή προβλήματα στην πήξη του αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας, ή αν τα αναπτύξετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση, να διακόψει, να τερματίσει ή να αλλάξει τη θεραπεία σας. Μπορεί ακόμη να χρειαστείτε άλλες θεραπείες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, υπάρχει ανάγκη τερματισμού της θεραπείας με Temodal. Θα υποβάλλεστε σε συχνές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών του Temodal στα κύτταρα του αίματός σας.
 - καθώς μπορεί να έχετε μικρό κίνδυνο άλλων αλλαγών στα κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας.
 - εάν έχετε ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας στο στομάχι σας) και/ή έμετο οι οποίες είναι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Temodal (βλ. παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα φάρμακο (ένα αντιεμετικό) για να βοηθήσει στην πρόληψη του εμέτου. Εάν εσείς παρουσιάζετε συχνούς εμέτους πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συζητήστε με το γιατρό σας σχετικά με την καλύτερη στιγμή για την λήψη του Temodal μέχρις ότου οι έμετοι τεθούν υπό έλεγχο. Εάν μετά τη λήψη της δόσης κάνετε έμετο, μην πάρετε μία δεύτερη δόση την ίδια ημέρα.
 - εάν εμφανίσετε πυρετό ή συμπτώματα λοίμωξης, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- εάν είστε μεγαλύτεροι από την ηλικία των 70 ετών, μπορεί να είστε περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις, μώλωπες ή αιμορραγία.
- εάν έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα, η δόση σας του Temodal μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών επειδή δεν έχει μελετηθεί. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 3 ετών που έχουν πάρει Temodal.

Άλλα φάρμακα και Temodal

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό ισχύει επειδή δεν πρέπει να λαμβάνετε θεραπεία με Temodal κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς καθορισμένο από το γιατρό σας.

Αποτελεσματικές μέθοδοι αντισύλληψης συνιστώνται **και για τους άνδρες και για τις γυναίκες ασθενείς** που παίρνουν Temodal (βλέπε επίσης «Ανδρική γονιμότητα» παρακάτω).

Πρέπει να σταματάτε το θηλασμό ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Temodal.

Ανδρική γονιμότητα

Το Temodal μπορεί να προκαλέσει μόνιμη στειρότητα. Οι άρρενες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να μην τεκνοποιήσουν για έως 6 μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Συνιστάται η αναζήτηση συμβουλής για τη συντήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Temodal μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε κούραση ή υπνηλία. Στην περίπτωση αυτή, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανές ή δίτροχα οχήματα έως ότου δείτε πώς σας επηρεάζει αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4).

Το Temodal περιέχει λακτόζη

Αυτό το φάρμακο περιέχει λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Εάν σας είπε ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

Το Temodal περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά καψάκιο, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

3. Πώς να πάρετε το Temodal

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση σας του Temodal. Αυτό βασίζεται στη σωματική σας διάπλαση (ύψος και σωματικό βάρος) και στο εάν έχετε υποτροπιάζοντα όγκο και είχατε κάνει χημειοθεραπεία στο παρελθόν.

Μπορεί να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα (αντιεμετικά) να πάρετε πριν και/ή μετά τη λήψη του Temodal για την πρόληψη ή τον έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου.

Ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα:

Εάν είστε νεοδιαγνωσθείς ασθενής, η θεραπεία θα λάβει χώρα σε δύο φάσεις:

- πρώτα θεραπεία μαζί με ακτινοθεραπεία (φάση συγχορήγησης)
- ακολουθούμενη από θεραπεία μόνο με Temodal (φάση μονοθεραπείας).

Κατά τη διάρκεια της φάσης συγχορήγησης, ο γιατρός σας θα ξεκινήσει το Temodal στη δόση των 75 mg/m² (συνήθης δόση). Θα παίρνετε αυτή τη δόση κάθε μέρα για 42 ημέρες (έως 49 ημέρες) σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Η δόση του Temodal μπορεί να καθυστερεί ή να διακόπτεται, ανάλογα με τις τιμές των εξετάσεων αίματός σας και με το πώς ανέχεστε το φάρμακό σας κατά τη διάρκεια της φάσης συγχορήγησης.

Μόλις ολοκληρωθεί η ακτινοθεραπεία, θα διακόψετε τη θεραπεία για 4 εβδομάδες. Αυτό θα δώσει στο σώμα σας μία ευκαιρία να αναλάβει.

Μετά, θα ξεκινήσετε τη φάση της μονοθεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας, η δόση και ο τρόπος που παίρνετε το Temodal θα είναι διαφορετικός. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την ακριβή σας δόση. Μπορεί να υπάρξουν μέχρι 6 περίοδοι θεραπείας (κύκλοι). Κάθε ένας διαρκεί 28 ημέρες. Θα πάρετε τη νέα σας δόση μόνο του Temodal μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες («δοσολογικές ημέρες») του κάθε κύκλου. Η πρώτη δόση θα είναι 150 mg/m². Μετά θα έχετε 23 ημέρες χωρίς Temodal. Αυτό αθροίζεται σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών.

Μετά την 28η Ημέρα, θα ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος. Θα πάρετε ξανά Temodal μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενες από 23 ημέρες χωρίς Temodal. Η δόση του Temodal μπορεί να

προσαρμόζεται, καθυστερεί ή διακόπτεται ανάλογα με τις τιμές των εξετάσεων αίματός σας και με το πώς ανέχεστε το φάρμακό σας κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας.

Ασθενείς με όγκους που έχουν υποτροπιάσει ή χειροτερέψει (κακήθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα) που παίρνουν μόνο Temodal:

Ένας κύκλος θεραπείας με Temodal διαρκεί 28 ημέρες.

Θα παίρνετε μόνο Temodal μια φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες. Αυτή η ημερήσια δόση εξαρτάται από το αν έχετε λάβει ή όχι χημειοθεραπεία παλαιότερα.

Εάν δεν έχετε λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία, η πρώτη δόση σας του Temodal θα είναι 200 mg/m² μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες μέρες. Αν προηγουμένως έχετε λάβει χημειοθεραπεία, η πρώτη σας δόση του Temodal θα είναι 150 mg/m² μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες.

Μετά, θα έχετε 23 ημέρες χωρίς Temodal. Αυτό αθροίζεται σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών.

Μετά την 28η Ημέρα, θα ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος. Θα λάβετε ξανά Temodal μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες, ακολουθούμενες από 23 ημέρες χωρίς Temodal.

Πριν από κάθε νέο κύκλο θεραπείας, θα κάνετε εξετάσεις αίματος για να φανεί εάν η δόση του Temodal χρειάζεται να προσαρμοσθεί. Στηριζόμενος στα αποτελέσματα των εξετάσεών σας αίματος, ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας για τον επόμενο κύκλο.

Πώς να πάρετε το Temodal

Πάρτε τη συνταγογραφούμενη δόση σας του Temodal μία φορά την ημέρα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Πάρτε τα καψάκια με άδειο στομάχι, για παράδειγμα, τουλάχιστον μία ώρα προτού σχεδιάσετε να φάτε πρωινό. Καταπιείτε το καψάκιο(α) ολόκληρο με ένα ποτήρι νερό. Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή της σκόνης με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας. Εάν έρθει τυχαία σε επαφή με τα μάτια ή τη μύτη σας, ξεπλύνετε καλά την περιοχή με νερό.

Βάσει της συνταγογραφούμενης δόσης, μπορεί να πρέπει να πάρετε παραπάνω από ένα καψάκια μαζί, ενδεχομένως με διαφορετικές περιεκτικότητες (περιεχόμενο της δραστικής ουσίας, σε mg). Το χρώμα του πόματος των καψακίων είναι διαφορετικό για κάθε περιεκτικότητα (βλέπε στον παρακάτω πίνακα).

Περιεκτικότητα	Χρώμα του πόματος
Temodal 5 mg σκληρά καψάκια	πράσινο
Temodal 20 mg σκληρά καψάκια	κίτρινο
Temodal 100 mg σκληρά καψάκια	ροζ
Temodal 140 mg σκληρά καψάκια	μπλε
Temodal 180 mg σκληρά καψάκια	πορτοκαλί
Temodal 250 mg σκληρά καψάκια	λευκό

Θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι καταλαβαίνετε πλήρως και θυμάστε τα παρακάτω:

- πόσα καψάκια χρειάζεται να πάρετε κάθε δοσολογική ημέρα. Ζητήστε από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας να το σημειώσει (συμπεριλαμβανομένου και του χρώματος).
- ποιες ημέρες είναι οι δοσολογικές σας ημέρες.

Επανεξετάζετε τη δόση με το γιατρό σας κάθε φορά που ξεκινάτε ένα νέο κύκλο, καθώς μπορεί να είναι διαφορετική από τον τελευταίο κύκλο.

Πάντοτε να παίρνετε το Temodal αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Λάθη στον τρόπο λήψης του φαρμάκου μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες στην υγεία σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Temodal από την κανονική

Εάν από σφάλμα πάρετε μεγαλύτερο αριθμό καψακίων Temodal από όσες σας συστήθηκε, επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Temodal

Πάρτε τη δόση αυτή το ταχύτερο δυνατόν εντός της ίδιας ημέρας. Εάν έχει παρέλθει μία ολόκληρη ημέρα, συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε, εκτός εάν έτσι σας καθοδηγήσει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε **αμέσως** με το γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- μία σοβαρή αλλεργική (υπερευαισθησία) αντίδραση (κνίδωση, συριγμός ή άλλη αναπνευστική δυσκολία),
- ανεξέλεγκτη αιμορραγία,
- επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς),
- πυρετό,
- ρίγη,
- σοβαρό πονοκέφαλο ο οποίος δεν υποχωρεί.

Η θεραπεία με Temodal μπορεί να προκαλέσει μείωση του αριθμού ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος. Αυτό, μπορεί να σας προκαλέσει αυξημένη εμφάνιση μωλωπισμών ή αιμορραγίας, αναιμία (έλλειψη ερυθροκυττάρων), πυρετό και μειωμένη αντίσταση έναντι των λοιμώξεων. Η μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος είναι συνήθως μικρής διάρκειας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι παρατεταμένη και μπορεί να οδηγήσει σε μία πολύ σοβαρή μορφή αναιμίας (απλαστική αναιμία). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το αίμα σας τακτικά όσον αφορά στις οποιεσδήποτε μεταβολές, και θα αποφασίσει εάν παρίσταται ανάγκη για οποιαδήποτε ειδική θεραπεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η δόση του Temodal θα μειωθεί ή η θεραπεία θα διακοπεί.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί παρατίθενται παρακάτω:

Πολύ Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους) είναι:

- απώλεια όρεξης, δυσκολία στην ομιλία, κεφαλαλγία
- έμετος, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα
- εξάνθημα, τριχόπτωση
- κούραση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους) είναι:

- λοιμώξεις, λοιμώξεις του στόματος
- μειωμένος αριθμός των κυττάρων του αίματος (ουδετεροπενία, λεμφοπενία, θρομβοπενία)
- αλλεργική αντίδραση
- αυξημένο σάκχαρο αίματος

- επηρεασμένη μνήμη, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, ανικανότητα να κοιμηθείτε ή να μείνετε κοιμισμένοι
- διαταραγμένος συντονισμός και διαταραχή ισορροπίας
- δυσκολία συγκέντρωσης, μεταβολή της νοητικής κατάστασης ή επαγρύπνησης, λησμοσύνη
- ζάλη, διαταραχή αισθήσεων, αίσθηση μουδιάσματος, τρέμουλο, μη φυσιολογική γεύση
- μερική απώλεια όρασης, μη φυσιολογική όραση, διπλωπία, επώδυνοι οφθαλμοί
- κώφωση, βουητό των ώτων, ωταλγία
- θρόμβωση στον πνεύμονα ή στα κάτω άκρα, υψηλή αρτηριακή πίεση
- πνευμονία, δύσπνοια, βρογχίτιδα, βήχας, φλεγμονή της ρινικής σας κοιλότητας
- στομαχικό ή κοιλιακό άλγος, στομαχική διαταραχή/αίσθημα καύσου του στομάχου, δυσκολία στην κατάποση
- ξηροδερμία, κνησμός
- μυϊκή βλάβη, μυϊκή αδυναμία, μυϊκά άλγη και πόνοι
- επώδυνη άρθρωση, οσφυαλγία
- συχνή ούρηση, δυσκολία με τη συγκράτηση των ούρων σας
- πυρετός, γριππώδη συμπτώματα, άλγος, αίσθημα αδιαθεσίας, κρύωμα ή γρίπη
- κατακράτηση υγρών, διογκωμένα κάτω άκρα
- αυξήσεις ηπατικών ενζύμων
- απώλεια σωματικού βάρους, αύξηση σωματικού βάρους
- κάκωση από ακτινοβολία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) είναι:

- λοιμώξεις του εγκεφάλου (ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα) συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών
- λοιμώξεις τραύματος
- νέες ή επανενεργοποιημένες λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό
- επανενεργοποιημένες λοιμώξεις από τον ιό της ηπατίτιδας Β
- δευτερογενείς καρκίνοι συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας
- μειωμένος αριθμός των κυττάρων του αίματος (πανκυτταροπενία, αναιμία, λευκοπενία)
- ερυθρές κηλίδες κάτω από το δέρμα
- άποιος διαβήτης (συμπτώματα που περιλαμβάνουν αυξημένη ούρηση και αίσθημα δίψας), χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, ψευδαίσθηση
- μερική παράλυση, μεταβολή στην αίσθηση της όσφρησης σας
- έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, λοίμωξη του μέσου ωτός
- αίσθημα παλμών (όταν αισθάνεστε την καρδιά σας να χτυπά), εξάψεις
- διόγκωση στομάχου, δυσκολία ελέγχου εντερικών κενώσεων, αιμορροΐδες, ξηροστομία
- ηπατίτιδα και κάκωση του ήπατος (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας), χολόσταση, αυξημένη χολερυθρίνη
- φλύκταινες στο σώμα ή στο στόμα, απολέπιση δέρματος, εξάνθημα δέρματος, επώδυνη ερυθρότητα του δέρματος, σοβαρό εξάνθημα με δερματικό οίδημα (συμπεριλαμβανομένων των παλαμών των χεριών και των πελμάτων των ποδιών)
- αυξημένη ευαισθησία στο φως του ήλιου, κνίδωση (εξανθήματα), αυξημένη εφίδρωση, μεταβολή στο χρώμα του δέρματος
- δυσκολία στην ούρηση
- κολπική αιμορραγία, κολπικός ερεθισμός, απουσία ή επώδυνη έμμηνος ρύση, μαστοδυνία, σεξουαλική ανικανότητα

- ρίγος, διόγκωση προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
- ξηροφθαλμία

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Temodal

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά, κατά προτίμηση σε ένα κλειδωμένο ντουλάπι. Η τυχαία κατάποση μπορεί να είναι θανατηφόρα για τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Συσκευασία φιάλης

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30 °C.

Ενημερώστε το φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση των καψακίων.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Temodal

Η δραστική ουσία είναι τεμοζολομίδη.

Temodal 5 mg σκληρά καψάκια: Κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδης.

Temodal 20 mg σκληρά καψάκια: Κάθε καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

Temodal 100 mg σκληρά καψάκια: Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης.

Temodal 140 mg σκληρά καψάκια: Κάθε καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδης.

Temodal 180 mg σκληρά καψάκια: Κάθε καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδης.

Temodal 250 mg σκληρά καψάκια: Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

περιεχόμενο καψακίου:

άνυδρη λακτόζη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατρίου τύπου Α, τρυγικό οξύ, στεατικό οξύ (βλ. παράγραφο 2 «Το Temodal περιέχει λακτόζη»).

κέλυφος καψακίου:

Temodal 5 mg σκληρά καψάκια: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E 171), νάτριο λαουρυλοθειικό, κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), ινδικοκαρμίνιο (E 132),

Temodal 20 mg σκληρά καψάκια: ζελατίνη, τιτανίου διοξειδίο (E 171), νάτριο λαουρυλοθεικό, κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E 172),

Temodal 100 mg σκληρά καψάκια: ζελατίνη, τιτανίου διοξειδίο (E 171), νάτριο λαουρυλοθεικό, ερυθρό οξειδίο του σιδήρου (E 172),

Temodal 140 mg σκληρά καψάκια: ζελατίνη, τιτανίου διοξειδίο (E 171), νάτριο λαουρυλοθεικό, ινδικοκαρμίνιο (E 132),

Temodal 180 mg σκληρά καψάκια: ζελατίνη, τιτανίου διοξειδίο (E 171), νάτριο λαουρυλοθεικό, κίτρινο οξειδίο του σιδήρου (E 172) και ερυθρό οξειδίο του σιδήρου (E 172),

Temodal 250 mg σκληρά καψάκια: ζελατίνη, τιτανίου διοξειδίο (E 171), νάτριο λαουρυλοθεικό.
μελάνη εκτύπωσης:

κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη (E 1520), κεκαθαμένο ύδωρ, αμμωνίου υδροξειδίο, καλίου υδροξειδίο και μαύρο οξειδίο του σιδήρου (E 172).

Εμφάνιση του Temodal και περιεχόμενα της συσκευασίας

Τα σκληρά καψάκια Temodal των 5 mg έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα, ένα αδιαφανές πράσινο πώμα και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Τα σκληρά καψάκια Temodal των 20 mg έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα, ένα αδιαφανές κίτρινο πώμα και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Τα σκληρά καψάκια Temodal των 100 mg έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα, ένα αδιαφανές ροζ πώμα και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Τα σκληρά καψάκια Temodal των 140 mg έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα, ένα μπλε πώμα και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Τα σκληρά καψάκια Temodal των 180 mg έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα, ένα αδιαφανές πορτοκαλί πώμα και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Τα σκληρά καψάκια Temodal των 250 mg έχουν ένα αδιαφανές λευκό σώμα και πώμα και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη.

Συσκευασία φιάλης

Τα σκληρά καψάκια για από του στόματος χρήση περιέχονται σε σκοτεινόχρωμα γυάλινα φιαλίδια τα οποία περιέχουν 5 ή 20 καψάκια.

Το κουτί περιέχει μία φιάλη.

Συσκευασία φακελλίσκου

Τα σκληρά καψάκια (καψάκια) για από του στόματος χρήση είναι μεμονωμένα σφραγισμένα σε φακελλίσκους και περιέχονται σε κουτιά τα οποία περιέχουν 5 ή 20 καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Merck Sharp & Dohme B.V.

Waarderweg 39

2031 BN Haarlem

Ολλανδία

Παρασκευαστής: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България
Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika
Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark
MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland
MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel.: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti
Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα
MSD A.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España
Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France
MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska
Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland
Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Lietuva
UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg
MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dpoc_belux@merck.com

Magyarország
MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta
Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland
Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge
MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich
Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska
MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal
Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România
Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija
Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση τεμοζολομίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Temodal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού χρησιμοποιήσετε το Temodal
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Temodal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσεται το Temodal
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Temodal και ποια είναι η χρήση του

Το Temodal περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται τεμοζολομίδη. Το φάρμακο αυτό είναι ένας παράγοντας για τους όγκους.

Το Temodal χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συγκεκριμένων μορφών όγκων του εγκεφάλου:

- σε ενήλικες με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα. Το Temodal χρησιμοποιείται αρχικά μαζί με ακτινοθεραπεία (φάση συγχορήγησης της θεραπείας) και μετά από αυτό μόνο του (φάση μονοθεραπείας).
- σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και σε ενήλικες ασθενείς με κακόηθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα. Το Temodal χρησιμοποιείται σε αυτούς τους όγκους εάν υποτροπιάσουν ή χειροτερέψουν μετά από συνήθη θεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Temodal

Μην πάρετε το Temodal

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τεμοζολομίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει αλλεργική αντίδραση στην δακαρβαζίνη (ένα αντικαρκινικό φάρμακο, που μερικές φορές καλείται DTIC). Σημεία αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνουν αίσθημα κνησμού, διακοπή αναπνοής ή συριγμό, διόγκωση του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού.
- σε περίπτωση που συγκεκριμένα είδη κυττάρων του αίματος έχουν μειωθεί σημαντικά (μυελοκαταστολή), όπως ο αριθμός λευκοκυττάρων και ο αριθμός αιμοπεταλίων σας. Αυτά τα κύτταρα του αίματος είναι σημαντικά για να καταπολεμήσουν τη λοίμωξη και για τη σωστή πήξη του αίματος. Ο γιατρός σας θα ελέγχει το αίμα σας για να βεβαιωθεί ότι έχετε αρκετά από αυτά τα κύτταρα πριν να ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Temodal,

- καθώς θα πρέπει να παρακολουθείτε στενά για την ανάπτυξη μιας σοβαρής μορφής θωρακικής λοίμωξης που καλείται πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Εάν είστε νεοδιαγνωσμένος ασθενής (πολύμορφο γλοιοβλάστωμα) μπορεί να λάβετε το Temodal για 42 ημέρες σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός

σας θα συνταγογραφήσει επίσης φάρμακο που θα σας βοηθήσει να αποτρέψετε αυτού του τύπου την πνευμονία (PCP).

- Αν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα μια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή το Temodal θα μπορούσε να προκαλέσει επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρα σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά από το γιατρό τους για σημεία αυτής της λοίμωξης, πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν έχετε χαμηλές τιμές ερυθροκυττάρων (αναιμία), λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων, ή προβλήματα στην πήξη του αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας, ή αν τα αναπτύξετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση, να διακόψει, να τερματίσει ή να αλλάξει τη θεραπεία σας. Μπορεί ακόμη να χρειαστείτε άλλες θεραπείες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, υπάρχει ανάγκη τερματισμού της θεραπείας με Temodal. Θα υποβάλλεστε σε συχνές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών του Temodal στα κύτταρά του αίματός σας.
- καθώς μπορεί να έχετε μικρό κίνδυνο άλλων αλλαγών στα κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας.
- εάν έχετε ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας στο στομάχι σας) και/ή έμετο οι οποίες είναι πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Temodal (βλ. παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα φάρμακο (ένα αντιεμετικό) για να βοηθήσει στην πρόληψη του εμέτου.
- εάν εμφανίσετε πυρετό ή συμπτώματα λοίμωξης, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- εάν είστε μεγαλύτεροι από την ηλικία των 70 ετών, μπορεί να είστε περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις, μώλωπες ή αιμορραγία.
- εάν έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα, η δόση σας του Temodal μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί.

Παιδιά και έφηβοι

Μην δίνετε το φάρμακο αυτό σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών επειδή δεν έχει μελετηθεί. Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σε ασθενείς ηλικίας άνω των 3 ετών που έχουν πάρει Temodal.

Άλλα φάρμακα και Temodal

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κόση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό ισχύει επειδή δεν πρέπει να λαμβάνετε θεραπεία με Temodal κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς καθορισμένο από το γιατρό σας.

Αποτελεσματικές μέθοδοι αντισύλληψης συνιστώνται **και για τους άνδρες και για τις γυναίκες ασθενείς** που χρησιμοποιούν Temodal (βλέπε επίσης «Ανδρική γονιμότητα» παρακάτω).

Πρέπει να σταματάτε το θηλασμό ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Temodal.

Ανδρική γονιμότητα

Το Temodal μπορεί να προκαλέσει μόνιμη στειρότητα. Οι άρρενες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη και να μην τεκνοποιήσουν για έως 6 μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Συνιστάται η αναζήτηση συμβουλής για τη συντήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Temodal μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε κούραση ή υπνηλία. Στην περίπτωση αυτή, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανές ή δίτροχα οχήματα έως ότου δείτε πώς σας επηρεάζει αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4).

Το Temodal περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει 55,2 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με το 2,8 % της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

3. Πώς να πάρετε το Temodal

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση σας του Temodal. Αυτό βασίζεται στη σωματική σας διάπλαση (ύψος και σωματικό βάρος) και στο εάν έχετε υποτροπιάζοντα όγκο και είχατε κάνει χημειοθεραπεία στο παρελθόν.

Μπορεί να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα (αντιεμετικά) να πάρετε πριν και/ή μετά τη λήψη του Temodal για την πρόληψη ή τον έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου.

Ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα:

Εάν είστε νεοδιαγνωσθείς ασθενής, η θεραπεία θα πραγματοποιηθεί σε δύο φάσεις:

- πρώτα θεραπεία μαζί με ακτινοθεραπεία (φάση συγχορήγησης)
- ακολουθούμενη από θεραπεία μόνο με Temodal (φάση μονοθεραπείας).

Κατά τη διάρκεια της φάσης συγχορήγησης, ο γιατρός σας θα ξεκινήσει το Temodal στη δόση των 75 mg/m² (συνήθης δόση). Θα λαμβάνετε αυτή τη δόση κάθε μέρα για 42 ημέρες (έως 49 ημέρες) σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Η δόση του Temodal μπορεί να καθυστερεί ή να διακόπτεται, ανάλογα με τις τιμές των εξετάσεων αίματός σας και με το πώς ανέχεστε το φάρμακό σας κατά τη διάρκεια της φάσης συγχορήγησης.

Μόλις ολοκληρωθεί η ακτινοθεραπεία, θα διακόψετε τη θεραπεία για 4 εβδομάδες. Αυτό θα δώσει στο σώμα σας μία ευκαιρία να αναλάβει.

Μετά, θα ξεκινήσετε τη φάση της μονοθεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας, η δόση και ο τρόπος που λαμβάνετε το Temodal θα είναι διαφορετικός. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την ακριβή σας δόση.

Μπορεί να υπάρξουν μέχρι 6 περίοδοι θεραπείας (κύκλοι). Κάθε ένας διαρκεί 28 ημέρες.

Θα λάβετε τη νέα σας δόση μόνο του Temodal μία φορά την ημέρα για τις πρώτες πέντε ημέρες του κάθε κύκλου. Η πρώτη δόση θα είναι 150 mg/m². Μετά θα έχετε 23 ημέρες χωρίς Temodal. Αυτό αθροίζεται σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών.

Μετά την 28η Ημέρα, θα ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος. Θα λάβετε ξανά Temodal μία φορά την ημέρα για πέντε ημέρες ακολουθούμενες από 23 ημέρες χωρίς Temodal.

Η δόση του Temodal μπορεί να προσαρμόζεται, καθυστερεί ή διακόπτεται ανάλογα με τις τιμές των εξετάσεων αίματός σας και με το πώς ανέχεστε το φάρμακό σας κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας.

Ασθενείς με όγκους που έχουν υποτροπιάσει ή χειροτερέψει (κακήθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα) που λαμβάνουν μόνο Temodal:

Ένας κύκλος θεραπείας με Temodal διαρκεί 28 ημέρες.

Θα λαμβάνετε μόνο Temodal μια φορά την ημέρα για τις πέντε πρώτες ημέρες. Η ημερήσια δόση εξαρτάται από το αν έχετε λάβει ή όχι χημειοθεραπεία παλαιότερα.

Εάν δεν έχετε λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία, η πρώτη δόση σας του Temodal θα είναι 200 mg/m² μία φορά την ημέρα για τις πέντε πρώτες ημέρες. Αν προηγουμένως έχετε λάβει χημειοθεραπεία, η πρώτη σας δόση του Temodal θα είναι στα 150 mg/m² μία φορά την ημέρα για τις πέντε πρώτες ημέρες.

Μετά, θα έχετε 23 ημέρες χωρίς Temodal. Αυτό αθροίζεται σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών.

Μετά την 28η Ημέρα, θα ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος. Θα λάβετε ξανά Temodal μία φορά την ημέρα για πέντε ημέρες, ακολουθούμενες από 23 ημέρες χωρίς Temodal.

Πριν από κάθε νέο κύκλο θεραπείας, θα κάνετε εξετάσεις αίματος για να φανεί εάν η δόση του Temodal χρειάζεται να προσαρμοσθεί. Στηριζόμενος στα αποτελέσματα των εξετάσεων αίματός σας, ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας για τον επόμενο κύκλο.

Πώς χορηγείται το Temodal

Το Temodal θα χορηγηθεί σε εσάς από το γιατρό σας στάγδην μέσα σε φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση), μόνο για περίπου 90 λεπτά. Καμία θέση έγχυσης πέρα από τη φλέβα δεν είναι αποδεκτή.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Temodal από την κανονική

Το φάρμακο σας χορηγείται σε εσάς από επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης. Είναι λοιπόν, απίθανο να λάβετε μεγαλύτερη δόση Temodal από την κανονική. Ωστόσο, εάν λάβετε, ο γιατρός ή η νοσοκόμα θα σας αντιμετωπίσουν αναλόγως.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε **αμέσως** με το γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- μία σοβαρή αλλεργική (υπερευαισθησία) αντίδραση (κνίδωση, συριγμός ή άλλη αναπνευστική δυσκολία),
- ανεξέλεγκτη αιμορραγία,
- επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς),
- πυρετό,
- ρίγη,
- σοβαρό πονοκέφαλο ο οποίος δεν υποχωρεί.

Η θεραπεία με Temodal μπορεί να προκαλέσει μείωση του αριθμού ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος. Αυτό, μπορεί να σας προκαλέσει αυξημένη εμφάνιση μωλωπισμών ή αιμορραγίας, αναιμία (έλλειψη ερυθροκυττάρων), πυρετό και μειωμένη αντίσταση έναντι των λοιμώξεων. Η μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος είναι συνήθως μικρής διάρκειας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι παρατεταμένη και μπορεί να οδηγήσει σε μία πολύ σοβαρή μορφή αναιμίας (απλαστική αναιμία). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το αίμα σας τακτικά όσον αφορά στις οποιεσδήποτε μεταβολές, και θα αποφασίσει εάν παρίσταται ανάγκη για οποιαδήποτε ειδική θεραπεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η δόση του Temodal θα μειωθεί ή η θεραπεία θα διακοπεί.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί παρατίθενται παρακάτω:

Πολύ Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ανθρώπους) είναι:

- απώλεια όρεξης, δυσκολία στην ομιλία, κεφαλαλγία
- έμετος, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα
- εξάνθημα, τριχόπτωση
- κούραση

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ανθρώπους) είναι:

- λοιμώξεις, λοιμώξεις του στόματος
- μειωμένος αριθμός των κυττάρων του αίματος (ουδετεροπενία, λεμφοπενία, θρομβοπενία)
- αλλεργική αντίδραση

- αυξημένο σάκχαρο αίματος
- επηρεασμένη μνήμη, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, ανικανότητα να κοιμηθείτε ή να μείνετε κοιμισμένοι
- διαταραγμένος συντονισμός και διαταραχή ισορροπίας
- δυσκολία συγκέντρωσης, μεταβολή της νοητικής κατάστασης ή επαγρύπνησης, λησμοσύνη
- ζάλη, διαταραχή αισθήσεων, αίσθηση μούδιασματος, τρέμουλο, μη φυσιολογική γεύση
- μερική απώλεια όρασης, μη φυσιολογική όραση, διπλωπία, επώδυνοι οφθαλμοί
- κώφωση, βουητό των ωτών, ωταλγία
- θρόμβωση στον πνεύμονα ή στα κάτω άκρα, υψηλή αρτηριακή πίεση
- πνευμονία, δύσπνοια, βρογχίτιδα, βήχας, φλεγμονή της ρινικής σας κοιλότητας
- στομαχικό ή κοιλιακό άλγος, στομαχική διαταραχή/αίσθημα καύσου του στομάχου, δυσκολία στην κατάποση
- ξηροδερμία, κνησμός
- μυϊκή βλάβη, μυϊκή αδυναμία, μυϊκά άλγη και πόνοι
- επώδυνη άρθρωση, οσφυαλγία
- συχνή ούρηση, δυσκολία με τη συγκράτηση των ούρων σας
- πυρετός, γριππώδη συμπτώματα, άλγος, αίσθημα αδιαθεσίας, κρύωμα ή γρίπη
- κατακράτηση υγρών, διογκωμένα κάτω άκρα
- αυξήσεις ηπατικών ενζύμων
- απώλεια σωματικού βάρους, αύξηση σωματικού βάρους
- κάκωση από ακτινοβολία

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ανθρώπους) είναι:

- λοιμώξεις του εγκεφάλου (ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα) συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών
- λοιμώξεις τραύματος
- νέες ή επανενεργοποιημένες λοιμώξεις από κυτταρομεγαλοϊό
- επανενεργοποιημένες λοιμώξεις από τον ιό της ηπατίτιδας Β
- δευτερογενείς καρκίνοι συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας
- μειωμένος αριθμός των κυττάρων του αίματος (πανκυτταροπενία, αναιμία, λευκοπενία)
- ερυθρές κηλίδες κάτω από το δέρμα
- άποιος διαβήτης (συμπτώματα που περιλαμβάνουν αυξημένη ούρηση και αίσθημα δίψας), χαμηλά επίπεδα καλίου στο αίμα
- διακυμάνσεις της συναισθηματικής διάθεσης, ψευδαίσθηση
- μερική παράλυση, μεταβολή στην αίσθηση της όσφρησης σας
- έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, λοίμωξη του μέσου ωτός
- αίσθημα παλμών (όταν αισθάνεστε την καρδιά σας να χτυπά), εξάψεις
- διόγκωση στομάχου, δυσκολία ελέγχου εντερικών κενώσεων, αιμορροΐδες, ξηροστομία
- ηπατίτιδα και κάκωση του ήπατος (συμπεριλαμβανομένης της θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας), χολόσταση, αυξημένη χολερυθρίνη
- φλύκταινες στο σώμα ή στο στόμα, απολέπιση δέρματος, εξάνθημα δέρματος, επώδυνη ερυθρότητα του δέρματος, σοβαρό εξάνθημα με δερματικό οίδημα (συμπεριλαμβανομένων των παλαμών των χεριών και των πελμάτων των ποδιών)
- αυξημένη ευαισθησία στο φως του ήλιου, κνίδωση (εξανθήματα), αυξημένη εφίδρωση, μεταβολή στο χρώμα του δέρματος
- δυσκολία στην ούρηση
- κολπική αιμορραγία, κολπικός ερεθισμός, απουσία ή επώδυνη έμμηνος ρύση, μαστοδυνία, σεξουαλική ανικανότητα

- ρίγος, διόγκωση προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
- ξηροφθαλμία

Temodal κόνις για διάλυμα προς έγχυση

Επιπροσθέτως στις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατίθενται παραπάνω, οι ακόλουθες μπορεί επίσης να εμφανιστούν με τη χρήση του Temodal κόνις για διάλυμα προς έγχυση: άλγος, ερεθισμός, κνησμός, θερμότητα, διόγκωση ή ερυθρότητα στη θέση ένεσης, επίσης μώλωπες (αιμάτωμα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσεται το Temodal

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2°C – 8°C).

Μόλις το φάρμακό σας προετοιμαστεί για έγχυση (ανασυσταθέν), το διάλυμα μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (25°C) για έως 14 ώρες, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης. Το ανασυσταθέν διάλυμα δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται εάν παρατηρηθεί αποχρωματισμός ή σωματιδιακή ύλη.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Temodal

Η δραστική ουσία είναι τεμοζολομίδη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης. Μετά την ανασύσταση, κάθε ml του διαλύματος προς έγχυση περιέχει 2,5 mg τεμοζολομίδης.

Τα άλλα συστατικά είναι μαννιτόλη (E421), θρεονίνη, πολυσορβικό 80, νάτριο κιτρικό (για ρύθμιση του pH) και πυκνό υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH) (βλ. παράγραφο 2).

Εμφάνιση του Temodal και περιεχόμενα της συσκευασίας

Η κόνις για διάλυμα προς έγχυση είναι μία λευκή κόνις. Το Temodal διατίθεται σε γυάλινο φιαλίδιο, με ένα πώμα βρωμοβουτυλίου και κάψες αλουμινίου με κάλυμμα που ανοίγει. Κάθε συσκευασία περιέχει 1 φιαλίδιο των 100 mg τεμοζολομίδης.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Ολλανδία

Παρασκευαστής: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: +32(0)27766211
dproc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel: +420 233 010 111
dproc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD SHARP & DOHME GMBH
Tel.: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 4561 2612)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dproc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium BVBA/SPRL
Tél/Tel: 0800 38 693 (+32(0)27766211)
dproc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel.: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ.: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel.: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom

Merck Sharp & Dohme Limited
Tel: +44 (0) 1992 467272
medicalinformationuk@merck.com

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε γιατρούς ή επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης:

Χρειάζεται προσοχή κατά τον χειρισμό του Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση. Η χρήση γαντιών και άσηπτης τεχνικής είναι απαραίτητη. Εάν το Temodal 2,5 mg/ml έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, θα πρέπει να ξεπλυθεί αμέσως και επιμελώς με σαπούνι και νερό.

Κάθε φιαλίδιο πρέπει να ανασυστάται με 41 ml αποστειρωμένου ενέσιμου ύδατος. Το προκύπτον διάλυμα περιέχει 2,5 mg/ml TMZ. Τα φιαλίδια θα πρέπει να ανακινούνται ελαφρά και να μην αναταράσσονται. Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται και όποιο φιαλίδιο περιέχει ορατή σωματιδιακή ύλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται. Το ανασυσταθέν προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται εντός 14 ωρών, συμπεριλαμβανομένου του χρόνου έγχυσης.

Ένας όγκος μέχρι 40 ml ανασυσταθέντος διαλύματος θα πρέπει να αναρροφάται, σύμφωνα με τη συνολικά συνταγογραφούμενη δόση και μεταφέρεται μέσα σε έναν άδειο σάκο έγχυσης 250 ml (από PVC ή πολυολεφίνη). Ο σωλήνας της αντλίας θα πρέπει να προσαρμόζεται στο σάκο, να αφαιρείται ο αέρας από το σωλήνα και μετά να πωματίζεται. Το Temodal 2,5 mg/ml πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση **μόνο** για μία περίοδο 90 λεπτών.

Το Temodal 2,5 mg/ml κόνις για διάλυμα προς έγχυση μπορεί να χορηγηθεί από την ίδια γραμμή ενδοφλέβιας έγχυσης μαζί με ενέσιμο διάλυμα Χλωριούχου Νατρίου 0,9%. Είναι μη συμβατό με διαλύματα δεξτρόζης.

Ελλείψει πρόσθετων δεδομένων, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή να εγχύεται ταυτόχρονα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας οδού.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται μόνο για εφάπαξ χρήση. Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.