

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Accord 5 mg σκληρά καψάκια.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδη.

*Εκδοχο με γνωστές δράσεις:*

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 168 mg άνυδρης λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Τα σκληρά καψάκια των 5 mg είναι πράσινα / λευκά σκληρά καψάκια ζελατίνης, τα οποία φέρουν τυπωμένα τα διακριτικά «TMZ» στο πόμα & «5» στο σώμα.

Κάθε καψάκιο είναι περίπου 15 mm σε μήκος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, συγχρηγούμενο με ακτινοθεραπεία (RT) και στη συνέχεια ως μονοθεραπεία.
- παιδιών ηλικίας τριών ετών και άνω, εφήβων και ενήλικων ασθενών με κακοήθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα, που εμφανίζουν υποτροπή ή εξέλιξη μετά από καθιερωμένη θεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

#### Δοσολογία

#### Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temozolomide Accord χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηγήρησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

#### *Φάση συγχρηγήρησης*

Η TMZ χορηγείται από το στόμα σε δόση των 75 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενο με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά η καθυστέρηση ή ο τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής τοξικότητας. Η χορήγηση της TMZ μπορεί να συνεχιστεί καθ' όλη την περίοδο των 42 ημερών της περιόδου συγχρηγήρησης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας 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 κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής τοξικότητας όπως σημειώνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας και TMZ

Τοξικότητα	Διακοπή TMZ <sup>α</sup>	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	$\geq 10$ 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
<sup>α</sup> : Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες οι 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  $150 \text{ mg/m}^2$  μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση αυξάνεται σταδιακά έως τα  $200 \text{ mg/m}^2$  αν η CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού  $\leq 2$  (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  και ο αριθμός θρομβοκυττάρων είναι  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Εάν η δόση δεν αυξηθεί βαθμιαία στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού πραγματοποιηθεί η βαθμιαία αύξηση της δόσης, η δόση παραμένει στα  $200 \text{ mg/m}^2$  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 πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία

Δοσολογικό επίπεδο	Δόση ( $\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$ )	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

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

Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο <sup>α</sup>	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$< 1,0 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός θρομβοκυττάρων	$< 50 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
CTC μη αιματολογική Τοξικότητα	CTC Βαθμός 3	CTC Βαθμός 4 <sup>β</sup>

(εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)		
<sup>α</sup> : Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2. <sup>β</sup> : Η TMZ διακόπτεται εάν: <ul style="list-style-type: none"> <li>• το δοσολογικό επίπεδο -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) προκαλεί ακόμη μη αποδεκτή τοξικότητα</li> <li>• η ίδια Βαθμού 3 μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο) επανεμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.</li> </ul>		

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα:

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/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μια διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m<sup>2</sup> 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 εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα. 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. Με βάση τις 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 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται σε κατάσταση νηστείας.

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

Εάν σημειωθεί 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).

##### Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να διατρέχουν 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  $\leq 1$ .

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. Περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας με μοιραία κατάληξη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθασόνη ή άλλα στεροειδή.

##### HBV

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας B (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 B (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργό νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

##### Ηπατοτοξικότητα

Βλάβες του ήπατος συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που θεραπεύονται με TMZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν είναι φυσιολογικές, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμήσουν το λόγο όφελος/ κίνδυνο πριν από την έναρξη της TMZ συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία 42 ημερών οι εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο της διάρκειας αυτού του κύκλου θεραπείας. Για όλους τους ασθενείς, έλεγχοι για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετά από το τέλος κάθε κύκλου θεραπείας. Για τους ασθενείς με σημαντικές ανωμαλίες της λειτουργίας του ήπατος, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμούν τη σχέση του λόγου όφελος/κίνδυνος της συνεχιζόμενης θεραπείας. Η τοξικότητα στο ήπαρ μπορεί να συμβεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με την τεμοζολομίδη.

##### 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 ταυτόχρονα στεροειδή.

## 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 αγωγή πριν ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

## Ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα:

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

## Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες 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 ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  και 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 θεραπείας θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  και  $200 \text{ mg/m}^2$ . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## 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 διατρέχουν 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

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

## Λακτόζη

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

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η συγχορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της TMZ ή στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της, μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC).

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

Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η μεταβολή στη  $C_{max}$  είναι κλινικά σημαντική, το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται χωρίς συνοδεία τροφής.

Με βάση μία πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωπεραζίνης, 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 μελέτες για να διευκρινιστεί η επίδραση της TMZ στο μεταβολισμό ή στην αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρ' όλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **4.6 Γονιμότητα κύηση και γαλουχία**

##### 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 τεμοζολομίδη.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια που έλαβαν δόση  $150 \text{ mg/m}^2$ , καταδείχτηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temozolomide Accord 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.

##### Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές επιδράσεις. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να συστήνεται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτή να μην τεκνοποιήσουν έως 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 να σημειωθεί μη αναστρέψιμη βλάβη της γονιμότητας εξαιτίας της θεραπείας με την TMZ.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών λόγω κόπωσης και 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 γλοϊώμα, 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>	
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα <sup>a</sup> , καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία <sup>†</sup> , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα <sup>†</sup> , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ιός της ηπατίτιδας B <sup>†</sup> , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα <sup>b</sup>
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα</b>	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία <sup>†</sup> , πανκυτταροπενία, πετέχειες
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση



<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing <sup>γ</sup>
Όχι συχνές:	Αποιος διαβήτης
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια <sup>δ</sup> , 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
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης <sup>ε</sup> , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Συχνές:	Κώφωση <sup>ς</sup> , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία <sup>η</sup>
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάψεις
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κοιλίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια <sup>ι</sup> , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος <sup>θ</sup> , δυσπεψία, δυσφαγία

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια <sup>†</sup> , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
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)
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές:	Συχνουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό <sup>1</sup>
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων <sup>κ</sup> , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία <sup>λ</sup>

*Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη*

- <sup>α</sup> Περιλαμβάνει την φαρυγγίτιδα, την ρινοφαρυγγίτιδα, την φαρυγγίτιδα από Στρεπτόκοκκο
- <sup>β</sup> Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα
- <sup>γ</sup> Περιλαμβάνει το σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο Cushing
- <sup>δ</sup> Περιλαμβάνει τη νευροπάθεια, την περιφερική νευροπάθεια, την πολυνευροπάθεια, την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, την περιφερική κινητική νευροπάθεια
- <sup>ε</sup> Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή
- <sup>ς</sup> Περιλαμβάνει την κώφωση, την αμφοτερόπλευρη κώφωση, την νευροαισθητήριο κώφωση, την ετερόπλευρη κώφωση
- <sup>η</sup> Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός
- <sup>θ</sup> Περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας, την κοιλιακή δυσφορία
- <sup>ι</sup> Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση
- <sup>κ</sup> Περιλαμβάνει την δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, την ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, τα ηπατικά ένζυμα αυξημένα
- <sup>λ</sup> Περιλαμβάνει την κάκωση από ακτινοβολία, την κάκωση δέρματος από ακτινοβολία
- <sup>†</sup> 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 συγχρόνησης και της φάσης μονοθεραπείας, παρατηρήθηκαν στο 8 % των ασθενών διαταραχές των ουδετερόφιλων Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 που περιελάμβαναν ουδετεροπενικάσυμβάματα. Θρομβοκυτταρικές διαταραχές Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, που περιελάμβαναν θρομβοπενικάσυμβάματα, παρατηρήθηκαν στο 14 % των ασθενών που έλαβαν TMZ.

Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα

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

Ο Πίνακας 5 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών για υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα και μετά την κυκλοφορία του προϊόντος αναφοράς (TMZ).

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα

*Εργαστηριακά αποτελέσματα:*

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακοήθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία και/ή διακοπή της

TMZ σε 8 % και 4 % των ασθενών, αντίστοιχα. Η μυελοκαταστολή ήταν προβλέψιμη (συνήθως στους πρώτους κύκλους, με το ναδίρ μεταξύ της Ημέρας 21 και της 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 πληθυσμιακή ανάλυση 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 γλοϊώμα, 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 γλοϊώμα 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 του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς όπως αναφέρεται στο: [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m<sup>2</sup> (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, 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 αντιδράσεις που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη το θάνατο. Στην περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, χρειάζεται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03

### Μηχανισμός δράσης

Η TMZ είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στη θέση O<sup>6</sup> της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N<sup>7</sup>. Οι κυτταροτοξικές βλάβες που ακολουθούν, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση του παραγώγου που προκύπτει από την προσθήκη μεθυλίου.

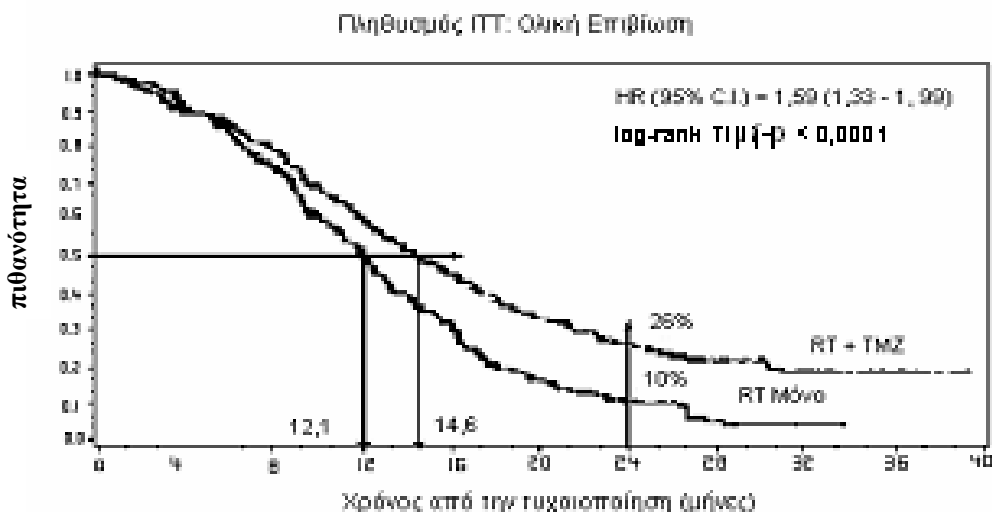
### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μονοθεραπεία RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρονισμένη TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη ημέρα της RT μέχρι την τελευταία ημέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Αυτό ακολουθήθηκε από μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) 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) απαιτήθηκε 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 μονοθεραπεία RT και σε 62 ασθενείς από τους 277 (22 %) στο σκέλος TMZ + RT.

Η αναλογία κινδύνου (HR) για τη συνολική 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 συγχρονισμένης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης συγκριτικά με την RT ως μονοθεραπεία (Σχήμα 1).



### Σχήμα

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

Τα αποτελέσματα της δοκιμής δεν είχαν συνέχεια στην υποομάδα των ασθενών με πτωχή κατάσταση απόδοσης (WHO PS=2, n=70), όπου η ολική επιβίωση και ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη της νόσου ήταν

παρόμοια και στα δύο σκέλη. Παρ' όλα αυτά, σε αυτήν την ομάδα ασθενών δεν φαίνεται να υπάρχουν μη αποδεκτοί κίνδυνοι.

### Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS]  $\geq 70$ ), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, βασίστηκαν σε δύο κλινικές δοκιμές με από του στόματος χορηγούμενη TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική δοκιμή σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία) και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη, ενεργώς ελεγχόμενη 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 εξέλιξης επιβίωση (PFS) οριζόμενη με τομογραφίες MRI ή η νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη εξέλιξης 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, ενεργώς ελεγχόμενη δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – δοκιμασία  $\chi^2$   $p = 0,008$ ) 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 για την TMZ και την προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank  $p = 0,33$ ). Στους 6 μήνες, το κλάσμα των ασθενών που επιβίωσαν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (δοκιμασία  $\chi^2$   $p = 0,019$ ). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν τιμή  $KPS \geq 80$ .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη, όπως ήταν και τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης (μείωση σε  $KPS < 70$  ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την εξέλιξη σε αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 έως 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, παγκόσμια, ενδεχόμενη δοκιμή 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, CR, και 43 μερικές ανταποκρίσεις, PR) για τον πληθυσμό με Πρόθεση προς Θεραπεία (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 συμβάντων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια ως προς τα αποτελέσματα με την ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικώς αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς εξέλιξη της νόσου συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος χορηγούμενη 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 αυτή των ενηλίκων.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η TMZ υδρολύεται αυθορμήτως σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυθορμήτως στο 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), μια γνωστή ενδιάμεση ένωση στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του νουκλεϊκού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι η δραστική αλκυλιωτική ένωση. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται βασικά στην αλκυλίωση του DNA, κυρίως στις θέσεις O<sup>6</sup> και N<sup>7</sup> της γουανίνης. Σχετικά με την AUC της TMZ, η έκθεση στο MTIC και στο AIC είναι ~ 2,4 % και 23 %, αντίστοιχα. *In vivo*, ο t<sub>1/2</sub> του MTIC ήταν παρόμοιος με αυτόν της TMZ, 1,8 ώρες.

#### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς, η TMZ απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται γρήγορα, μόλις 20 λεπτά μετά από τη χορήγηση (μέσος χρόνος μεταξύ 0,5 και 1,5 ωρών). Μετά την από του στόματος χορήγηση σημασμένης με <sup>14</sup>C TMZ, τα μέσα επίπεδα αποβολής <sup>14</sup>C από τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 7 ημερών μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν 0,8 %, υποδηλώνοντας 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 δεδομένα υποδηλώνουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διείσδυση στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή. Η έκθεση του CSF βασισμένη στην AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα, γεγονός που είναι συμβατό με δεδομένα από πειραματόζωα.

#### Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής (t<sub>1/2</sub>) στο πλάσμα είναι περίπου 1,8 ώρες. Η κύρια οδός αποβολής <sup>14</sup>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 TMZ στη μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδης (AIC) ή ως μη ταυτοποιημένοι πολικοί μεταβολίτες.

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

#### Ειδικοί πληθυσμοί

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

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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 αρουραίους και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, τους όρχεις, το γαστρεντερικό σωλήνα ενώ, σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των αρουραίων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του

αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες από τις τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ως κλινικά σημαντικό.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους αρουραίους και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους αρουραίους 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 βασικοκυτταρικού αδενώματος παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε αρουραίους, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προνεοπλασματικές μεταβολές. Οι αρουραίοι εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσολόγησης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενα καψακίου

Ανυδρή λακτόζη

Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο

Αμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, τύπου Α

Τρυγικό οξύ

Στεατικό οξύ

#### Κέλυφος καψακίου περιεκτικότητας 5 mg

Ζελατίνη

Ύδωρ

Τιτανίου διοξείδιο (E171)

Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172)

Ινδικοκαρμίνιο (E132)

Μελάνι Εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας

Προπυλενογλυκόλη

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Καλίου υδροξείδιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια



#### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

##### **Φιάλη**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

##### **Φακελίσκος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

#### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

##### **Φιάλη**

Κεχριμπαρόχρωμες γυάλινες φιάλες τύπου III με πόματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αφυγραντικό μέσο, οι οποίες περιέχουν 5 ή 20 καψάκια.

Το κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

##### **Φακελίσκος**

Φακελίσκος πολυεστέρα/αλουμινίου/πολυαιθυλενίου (PET/alu/PE).

Κάθε φακελίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.

Συσκευασίες των 5 ή 20 σκληρών καψακίων, σφραγισμένων ατομικά σε φακελίσκους.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους. Εάν το Temozolomide Accord έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους, η περιοχή θα πρέπει να ξεπλένεται άμεσα και επισταμένα με σαπούνι και νερό.

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

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

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/001

EU/1/10/615/002

EU/1/10/615/025

EU/1/10/615/026

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Ιανουαρίου, 2015

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Accord 20 mg σκληρά καψάκια.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 14,6 mg άνυδρης λακτόζης

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Τα σκληρά καψάκια είναι κίτρινα / λευκά σκληρά καψάκια ζελατίνης, τα οποία φέρουν τυπωμένα τα διακριτικά «TMZ» στο πόμα & «20» στο σώμα.

Κάθε καψάκιο είναι περίπου 11 mm σε μήκος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, συγχρηγούμενο με ακτινοθεραπεία (RT) και στη συνέχεια ως μονοθεραπεία.
- παιδιών ηλικίας τριών ετών και άνω, εφήβων και ενήλικων ασθενών με κακοήθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα, που εμφανίζουν υποτροπή ή εξέλιξη μετά από καθιερωμένη θεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

#### Δοσολογία

#### Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temozolomide Accord 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 σε δόση των 75 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενο με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά η καθυστέρηση ή ο τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής 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 θρομβοκυττάρων  $\geq 100 \times 10^9/l$
- κοινά κριτήρια τοξικότητας (CTC) μη αιματολογική τοξικότητα  $\leq$  Βαθμού 1 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας 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 κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής τοξικότητας όπως σημειώνεται στον Πίνακα 1.

<u>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας και TMZ</u>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ <sup>α</sup>	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	$\geq 10$ 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

<sup>α</sup> : Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες οι 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  $150 \text{ mg/m}^2$  μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση αυξάνεται σταδιακά έως τα  $200 \text{ mg/m}^2$  αν η CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού  $\leq 2$  (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  και ο αριθμός θρομβοκυττάρων είναι  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Εάν η δόση δεν αυξηθεί βαθμιαία στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού πραγματοποιηθεί η βαθμιαία αύξηση της δόσης, η δόση παραμένει στα  $200 \text{ mg/m}^2$  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 πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

#### Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία

Δοσολογικό επίπεδο	Δόση τεμοζολομίδης ( $\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$ )	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

#### Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας

Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο <sup>α</sup>	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$< 1,0 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός θρομβοκυττάρων	$< 50 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β

CTC μη αιματολογική Τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 3	CTC Βαθμός 4 <sup>β</sup>
<sup>α</sup> : Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2. <sup>β</sup> : Η TMZ διακόπτεται εάν: <ul style="list-style-type: none"> <li>• το δοσολογικό επίπεδο -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) προκαλεί ακόμη μη αποδεκτή τοξικότητα</li> <li>• η ίδια Βαθμού 3 μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο) επανεμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.</li> </ul>		

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα:

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/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μια διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m<sup>2</sup> 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 εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα. 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. Με βάση τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της TMZ, δεν είναι πιθανόν να απαιτούνται μειώσεις της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή οποιοδήποτε 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 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται σε κατάσταση νηστείας.

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

Εάν σημειωθεί 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).

##### Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να διατρέχουν 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  $\leq 1$ .

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. Περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας με μοιραία κατάληξη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθασόνη ή άλλα στεροειδή.

##### HBV

Έχει αναφερθεί επανενεργοποίηση ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας B (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 B (συμπεριλαμβανομένων και αυτών με ενεργό νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

##### Ηπατοτοξικότητα

Βλάβες του ήπατος συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που θεραπεύονται με TMZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν είναι φυσιολογικές, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμήσουν το λόγο όφελος/ κίνδυνο πριν από την έναρξη της TMZ συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία 42 ημερών οι εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο της διάρκειας αυτού του κύκλου θεραπείας. Για όλους τους ασθενείς, έλεγχοι για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετά από το τέλος κάθε κύκλου θεραπείας. Για τους ασθενείς με σημαντικές ανωμαλίες της λειτουργίας του ήπατος, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμούν τη σχέση του λόγου όφελος/κίνδυνος της συνεχιζόμενης θεραπείας. Η τοξικότητα στο ήπαρ μπορεί να συμβεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με την τεμοζολομίδη.

##### Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

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

## 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 αγωγή πριν ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

## Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα:

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

## Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες 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 σουλφामεθοξαζόλης/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 ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  και 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 θεραπείας θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  και  $200 \text{ mg/m}^2$ . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## Παιδιατρική χρήση

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 διατρέχουν 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

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

## Λακτόζη

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

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η συγχορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της TMZ ή στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της, μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC).

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

Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η μεταβολή στη  $C_{max}$  είναι κλινικά σημαντική, το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται χωρίς συνοδεία τροφής.

Με βάση μία πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωπεραζίνης, 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 μελέτες για να διευκρινιστεί η επίδραση της TMZ στο μεταβολισμό ή στην αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρ' όλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **4.6 Γονιμότητα κύηση και γαλουχία**

##### 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.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια που έλαβαν δόση  $150 \text{ mg/m}^2$ , καταδείχτηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temozolomide Accord 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.

##### Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές επιδράσεις. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να συστήνεται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτή να μην τεκνοποιήσουν έως 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 να σημειωθεί μη αναστρέψιμη βλάβη της γονιμότητας εξαιτίας της θεραπείας με την TMZ.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών λόγω κόπωσης και 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 γλοίωμα, 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>	
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα <sup>a</sup> , καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία <sup>†</sup> , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα <sup>†</sup> , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ίος της ηπατίτιδας B <sup>†</sup> , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα <sup>b</sup>
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα</b>	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία <sup>†</sup> , πανκυτταροπενία, πετέχειες

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing <sup>γ</sup>
Όχι συχνές:	Άποιος διαβήτης
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια <sup>δ</sup> , 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
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης <sup>ε</sup> , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Συχνές:	Κώφωση <sup>ς</sup> , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία <sup>η</sup>
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάψεις
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κολπίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια <sup>ι</sup> , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος <sup>θ</sup> , δυσπεψία, δυσφαγία
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια <sup>†</sup> , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
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)
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές:	Συχνοουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό <sup>ι</sup>
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων <sup>κ</sup> , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία <sup>λ</sup>

*Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη*

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

*Εργαστηριακά αποτελέσματα:*

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακοήθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία και/ή διακοπή της TMZ σε 8 % και 4 % των ασθενών, αντίστοιχα. Η μυελοκαταστολή ήταν προβλέψιμη (συνήθως στους πρώτους κύκλους, με το ναδίρ μεταξύ της Ημέρας 21 και της 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 πληθυσμιακή ανάλυση 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 του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς όπως αναφέρεται στο: [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m<sup>2</sup> (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, 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 αντιδράσεις που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη το θάνατο. Στην περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, χρειάζεται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03

#### Μηχανισμός δράσης

Η TMZ είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στη θέση O<sup>6</sup> της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N<sup>7</sup>. Οι κυτταροτοξικές βλάβες που ακολουθούν, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση του παραγώγου που προκύπτει από την προσθήκη μεθυλίου.

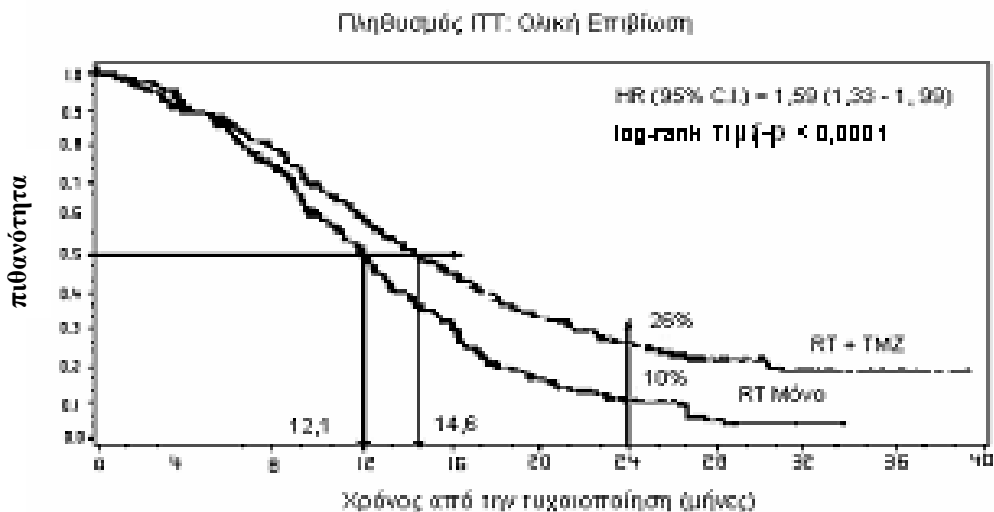
#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μονοθεραπεία RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχωρηγούμενη TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη ημέρα της RT μέχρι την τελευταία ημέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Αυτό ακολουθήθηκε από μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) 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) απαιτήθηκε 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 μονοθεραπεία RT και σε 62 ασθενείς από τους 277 (22 %) στο σκέλος TMZ + RT.

Η αναλογία κινδύνου (HR) για τη συνολική 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 κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT ως μονοθεραπεία (Σχήμα 1).



Σχήμα

1

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

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

#### Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS]  $\geq$  70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, βασίστηκαν σε δύο κλινικές δοκιμές με από του στόματος χορηγούμενη TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική δοκιμή σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία) και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη, ενεργώς ελεγχόμενη 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 εξέλιξης επιβίωση (PFS) οριζόμενη με τομογραφίες MRI ή η νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη εξέλιξης 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, ενεργώς ελεγχόμενη δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – δοκιμασία  $\chi^2$   $p = 0,008$ ) 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 για την TMZ και την προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank  $p = 0,33$ ). Στους 6 μήνες, το κλάσμα των ασθενών που επιβίωσαν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (δοκιμασία  $\chi^2$   $p = 0,019$ ). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν τιμή  $KPS \geq 80$ .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη, όπως ήταν και τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης (μείωση σε  $KPS < 70$  ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την εξέλιξη σε αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 έως 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, ενδεχόμενη δοκιμή 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, CR, και 43 μερικές ανταποκρίσεις, PR) για τον με Πρόθεση προς Θεραπεία πληθυσμό (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 συμβάντων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια ως προς τα αποτελέσματα με την ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικώς αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς εξέλιξη της νόσου συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος χορηγούμενη 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 αυτή των ενηλίκων.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η TMZ υδρολύεται αυθορμήτως σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυθορμήτως στο 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), μια γνωστή ενδιάμεση ένωση στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του νουκλεϊκού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι η δραστική αλκυλιωτική ένωση. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται βασικά 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 στο AIC είναι ~ 2,4 % και 23 %, αντίστοιχα. *In vivo*, ο  $t_{1/2}$  του MTIC ήταν παρόμοιος με αυτόν της TMZ, 1,8 ώρες.

#### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς, η TMZ απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται γρήγορα, μόλις 20 λεπτά μετά από τη χορήγηση (μέσος χρόνος μεταξύ 0,5 και 1,5 ωρών). Μετά την από του στόματος χορήγηση σημασμένης με  $^{14}C$  TMZ, τα μέσα

επίπεδα αποβολής  $^{14}\text{C}$  από τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 7 ημερών μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν 0,8 %, υποδηλώνοντας 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 δεδομένα υποδηλώνουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διείσδυση στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή. Η έκθεση του CSF βασιζόμενη στην AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα, γεγονός που είναι συμβατό με δεδομένα από πειραματόζωα.

### Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) στο πλάσμα είναι περίπου 1,8 ώρες. Η κύρια οδός αποβολής  $^{14}\text{C}$  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 TMZ στη μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδης (AIC) ή ως μη ταυτοποιημένοι πολικοί μεταβολίτες.

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

### Ειδικό Πληθυσμοί

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

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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 αρουραίους και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, τους όρχεις, το γαστρεντερικό σωλήνα ενώ, σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των αρουραίων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες από τις τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ως κλινικά σημαντικό.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους αρουραίους και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους αρουραίους 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 βασικοκυτταρικού αδενώματος παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε αρουραίους, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-



νεοπλασματικές μεταβολές. Οι αρουραίοι εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δοσολόγησης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενα καψακίου

Ανύδρη λακτόζη  
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο  
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, τύπου A  
Τρυγικό οξύ  
Στεατικό οξύ

#### Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη, ύδωρ, τιτανίου διοξείδιο (E171) και σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172).

Μελάνι Εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας  
Προπυλενογλυκόλη  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
Καλίου υδροξείδιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη

Φακελίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη

Κεχριμπαρόχρωμες γυάλινες φιάλες τύπου III με πάματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αφυγραντικό μέσο, οι οποίες περιέχουν 5 ή 20 καψάκια.  
Το κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Φακελίσκος

Φακελίσκος πολυεστέρα/αλουμινίου/πολυαιθυλενίου (PET/alu/PE).

Κάθε φακελίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.

Συσκευασίες των 5 ή 20 σκληρών καψακίων, σφραγισμένων ατομικά σε φακελίσκους.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους. Εάν το Temozolomide Accord έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους, η περιοχή θα πρέπει να ξεπλένεται άμεσα και επισταμένα με σαπούνι και νερό.

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

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

### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

EU/1/10/615/027

EU/1/10/615/028

### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας αναθεώρησης: 12 Ιανουαρίου, 2015

### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Accord 100 mg σκληρά καψάκια.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδη.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 73 mg άνυδρης λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Τα σκληρά καψάκια είναι ροζ / λευκά σκληρά καψάκια ζελατίνης, τα οποία φέρουν τυπωμένα τα διακριτικά «TMZ» στο πόμα & «100» στο σώμα.

Κάθε καψάκιο είναι περίπου 15 mm σε μήκος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, συγχρηγούμενο με ακτινοθεραπεία (RT) και στη συνέχεια ως μονοθεραπεία.
- παιδιών ηλικίας τριών ετών και άνω, εφήβων και ενήλικων ασθενών με κακοήθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα, που εμφανίζουν υποτροπή ή εξέλιξη μετά από καθιερωμένη θεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

#### Δοσολογία

#### Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temozolomide Accord 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 σε δόση των 75 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενο με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά η καθυστέρηση ή ο τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής 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 θρομβοκυττάρων  $\geq 100 \times 10^9/l$
- κοινά κριτήρια τοξικότητας (CTC) μη αιματολογική τοξικότητα  $\leq$  Βαθμού 1 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας 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 κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής τοξικότητας όπως σημειώνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας και TMZ

<u>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας και TMZ</u>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ <sup>a</sup>	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	$\geq 10$ 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

<sup>a</sup> : Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες οι 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  $150 \text{ mg/m}^2$  μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση αυξάνεται σταδιακά έως τα  $200 \text{ mg/m}^2$  αν η CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού  $\leq 2$  (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  και ο αριθμός θρομβοκυττάρων είναι  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Εάν η δόση δεν αυξηθεί βαθμιαία στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού πραγματοποιηθεί η βαθμιαία αύξηση της δόσης, η δόση παραμένει στα  $200 \text{ mg/m}^2$  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 πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία

Δοσολογικό επίπεδο	Δόση τεμοζολομίδης ( $\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$ )	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

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

Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο <sup>α</sup>	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	< 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός θρομβοκυττάρων	< 50 x 10 <sup>9</sup> /l	Βλ. υποσημείωση β
CTC μη αιματολογική Τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 3	CTC Βαθμός 4 <sup>β</sup>
<sup>α</sup> : Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2. <sup>β</sup> : Η TMZ διακόπτεται εάν: <ul style="list-style-type: none"> <li>• το δοσολογικό επίπεδο -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) προκαλεί ακόμη μη αποδεκτή τοξικότητα</li> <li>• η ίδια Βαθμού 3 μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο) επανεμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.</li> </ul>		

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα:

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/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μια διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m<sup>2</sup> 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 εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα. 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. Με βάση τις 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 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται σε κατάσταση νηστείας.

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

Εάν σημειωθεί 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).

#### Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να διατρέχουν 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  $\leq 1$ .

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. Περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας με μοιραία κατάληξη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθασόνη 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

Βλάβες του ήπατος συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που θεραπεύονται με TMZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν είναι φυσιολογικές, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμήσουν το λόγο όφελος/ κίνδυνο πριν από την έναρξη της TMZ συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία 42 ημερών οι εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο της διάρκειας αυτού του κύκλου θεραπείας. Για όλους τους ασθενείς, έλεγχοι για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετά από το τέλος κάθε κύκλου θεραπείας. Για τους ασθενείς με σημαντικές ανωμαλίες της λειτουργίας του ήπατος, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμούν τη σχέση του λόγου όφελος/κίνδυνος της συνεχιζόμενης θεραπείας. Η τοξικότητα στο ήπαρ μπορεί να συμβεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με την τεμοζολομίδη.

#### 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.

### 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 αγωγή πριν ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

### Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα:

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

### Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες 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 ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  και 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 θεραπείας θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  και  $200 \text{ mg/m}^2$ . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι  $100 \text{ mg/m}^2$ .

### 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 διατρέχουν 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

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

### Λακτόζη

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

### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η συγχορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της TMZ ή στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της, μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC).

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

Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η μεταβολή στη  $C_{max}$  είναι κλινικά σημαντική, το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται χωρίς συνοδεία τροφής.

Με βάση μία πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωπεραζίνης, 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 μελέτες για να διευκρινιστεί η επίδραση της TMZ στο μεταβολισμό ή στην αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρ' όλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

#### 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.

#### Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια που έλαβαν δόση  $150 \text{ mg/m}^2$ , καταδείχτηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temozolomide Accord 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.



## Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές επιδράσεις. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να συστήνεται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτή να μην τεκνοποιήσουν έως 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 να σημειωθεί μη αναστρέψιμη βλάβη της γονιμότητας εξαιτίας της θεραπείας με την TMZ.

## **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών λόγω κόπωσης και 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 γλοίωμα, 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>	
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα <sup>α</sup> , καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία <sup>†</sup> , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα <sup>†</sup> , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ιός της ηπατίτιδας B <sup>†</sup> , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα <sup>β</sup>
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα</b>	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία <sup>†</sup> , πανκυτταροπενία, πετέχειες
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing <sup>γ</sup>
Όχι συχνές:	Αποιος διαβήτης
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια <sup>δ</sup> , 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
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης <sup>ε</sup> , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Συχνές:	Κώφωση <sup>ς</sup> , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία <sup>η</sup>
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αφνίδιο ερύθημα, εξάψεις

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κοιλίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια <sup>†</sup> , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος <sup>θ</sup> , δυσπεψία, δυσφαγία
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια <sup>†</sup> , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
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)
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές:	Συχνουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εξασθένηση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό <sup>ι</sup>
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων <sup>κ</sup> , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία <sup>λ</sup>

*Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη*

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

*Εργαστηριακά αποτελέσματα:*

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακοήθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία και/ή διακοπή της TMZ σε 8 % και 4 % των ασθενών, αντίστοιχα. Η μυελοκαταστολή ήταν προβλέψιμη (συνήθως στους πρώτους κύκλους, με το ναδίρ μεταξύ της Ημέρας 21 και της 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 πληθυσμιακή ανάλυση 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. Επιτρέπεται η συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους – κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς όπως αναφέρεται στο: [Παράρτημα V](#).

## **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m<sup>2</sup> (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, 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 αντιδράσεις που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη το θάνατο. Στην περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, χρειάζεται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03

### Μηχανισμός δράσης

Η TMZ είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στη θέση O<sup>6</sup> της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N<sup>7</sup>. Οι κυτταροτοξικές βλάβες που ακολουθούν, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση του παραγώγου που προκύπτει από την προσθήκη μεθυλίου.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

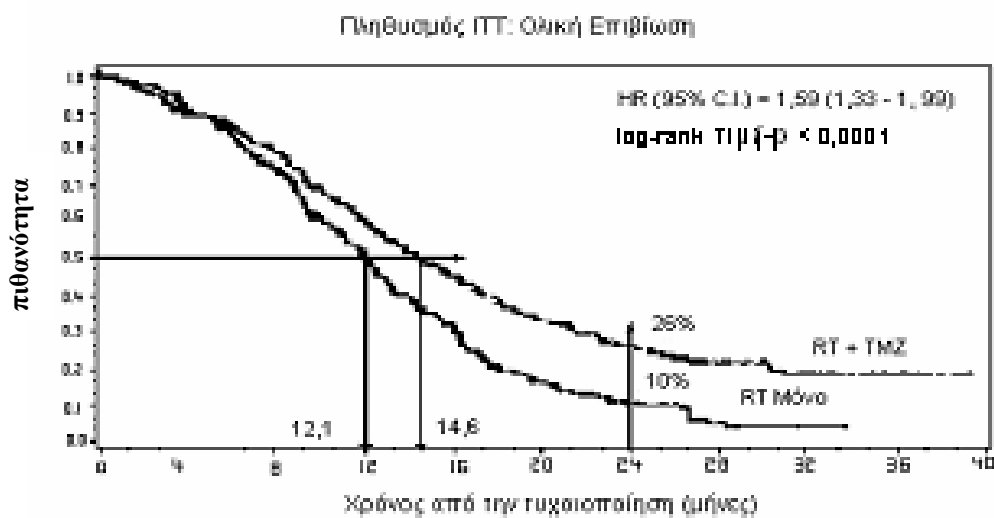
#### Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μονοθεραπεία RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη ημέρα της RT μέχρι την τελευταία ημέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Αυτό ακολουθήθηκε από μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) 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) απαιτήθηκε 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 μονοθεραπεία RT και σε 62 ασθενείς από τους 277 (22 %) στο σκέλος TMZ + RT.

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



Σχήμα

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

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

#### Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS]  $\geq 70$ ), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, βασίστηκαν σε δύο κλινικές δοκιμές με από του στόματος χορηγούμενη TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική δοκιμή σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία) και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη, ενεργώς ελεγχόμενη 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 εξέλιξης επιβίωση (PFS) οριζόμενη με τομογραφίες MRI ή η νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη εξέλιξης 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, ενεργώς ελεγχόμενη δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – δοκιμασία  $\chi^2 p = 0,008$ ) 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 για την TMZ και την προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank  $p = 0,33$ ). Στους 6 μήνες, το κλάσμα των ασθενών που επιβίωσαν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %)

συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (δοκιμασία  $\chi^2$   $p = 0,019$ ). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν τιμή  $KPS \geq 80$ .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη, όπως ήταν και τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης (μείωση σε  $KPS < 70$  ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την εξέλιξη σε αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 έως 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, ενδεχόμενη δοκιμή 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, CR, και 43 μερικές ανταποκρίσεις, PR) για τον με Πρόθεση προς Θεραπεία πληθυσμό (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 συμβάντων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια ως προς τα αποτελέσματα με την ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικά αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς εξέλιξη της νόσου συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς

Η από του στόματος χορηγούμενη 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 αυτή των ενηλίκων.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η TMZ υδρολύεται αυθορμήτως σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυθορμήτως στο 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), μια γνωστή ενδιάμεση ένωση στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του νουκλεϊκού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι η δραστική αλκυλιωτική ένωση. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται βασικά 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 στο AIC είναι ~ 2,4 % και 23 %, αντίστοιχα. *In vivo*, ο  $t_{1/2}$  του MTIC ήταν παρόμοιος με αυτόν της TMZ, 1,8 ώρες.

#### Απορρόφηση

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

#### Κατανομή

Η 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 δεδομένα υποδηλώνουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διείσδυση στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή. Η έκθεση του CSF βασισμένη στην AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα, γεγονός που είναι συμβατό με δεδομένα από πειραματόζωα.

### Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) στο πλάσμα είναι περίπου 1,8 ώρες. Η κύρια οδός αποβολής  $^{14}\text{C}$  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 TMZ στη μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδη (AIC) ή ως μη ταυτοποιημένοι πολικοί μεταβολίτες.

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

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

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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 αρουραίους και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, τους όρχεις, το γαστρεντερικό σωλήνα ενώ, σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των αρουραίων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες από τις τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ως κλινικά σημαντικό.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους αρουραίους και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους αρουραίους 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 βασικοκυτταρικού αδενώματος παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε αρουραίους, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προνεοπλασματικές μεταβολές. Οι αρουραίοι εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσολόγησης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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



## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενα καψακίου

Ανυδρη λακτόζη  
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο  
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, τύπου Α  
Τρυγικό οξύ  
Στεατικό οξύ

#### Κέλυφος καψακίου

Ζελατίνη, ύδωρ, τιτανίου διοξείδιο (E171) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Μελάνι εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας  
Προπυλενογλυκόλη  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
Καλίου υδροξείδιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη για να προστατεύεται από την υγρασία.  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Φακελίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη

Κεχριμπαρόχρωμες γυάλινες φιάλες τύπου III με πόματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αφυγραντικό μέσο, οι οποίες περιέχουν 5 ή 20 καψάκια.  
Το κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Φακελίσκος

Φακελίσκος πολυεστέρα/αλουμινίου/πολυαιθυλενίου (PET/alu/PE).  
Κάθε φακελίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.  
Συσκευασίες των 5 ή 20 σκληρών καψακίων, σφραγισμένων ατομικά σε φακελίσκους.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους. Εάν το Temozolomide Accord έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους, η περιοχή θα πρέπει να ξεπλένεται άμεσα και επισταμένα με σαπούνι και νερό.

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

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/009  
EU/1/10/615/010  
EU/1/10/615/029  
EU/1/10/615/030

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Ιανουαρίου, 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Accord 140 mg σκληρά καψάκια.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδη.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε καψάκιο περιέχει 102,2 mg άνυδρης λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Τα σκληρά καψάκια είναι διαφανή μπλε / λευκά σκληρά καψάκια ζελατίνης, τα οποία φέρουν τυπωμένα τα διακριτικά «TMZ» στο πόμα & «140» στο σώμα.

Κάθε καψάκιο είναι περίπου 19 mm σε μήκος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, συγχρηγούμενο με ακτινοθεραπεία (RT) και στη συνέχεια ως μονοθεραπεία.
- παιδιών ηλικίας τριών ετών και άνω, εφήβων και ενήλικων ασθενών με κακοήθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα, που εμφανίζουν υποτροπή ή εξέλιξη μετά από καθιερωμένη θεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

#### Δοσολογία

#### Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

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

#### *Φάση συγχρηγήγησης*

Η TMZ χορηγείται από το στόμα σε δόση των 75 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενο με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά η καθυστέρηση ή ο τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής 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 θρομβοκυττάρων  $\geq 100 \times 10^9/l$
- κοινά κριτήρια τοξικότητας (CTC) μη αιματολογική τοξικότητα  $\leq$  Βαθμού 1 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας 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 κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής τοξικότητας όπως σημειώνεται στον Πίνακα 1.

<u>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας και TMZ</u>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ <sup>a</sup>	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	$\geq 10$ 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

<sup>a</sup>: Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες οι 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  $150 \text{ mg/m}^2$  μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση αυξάνεται σταδιακά έως τα  $200 \text{ mg/m}^2$  αν η CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού  $\leq 2$  (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  και ο αριθμός θρομβοκυττάρων είναι  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Εάν η δόση δεν αυξηθεί βαθμιαία στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού πραγματοποιηθεί η βαθμιαία αύξηση της δόσης, η δόση παραμένει στα  $200 \text{ mg/m}^2$  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 πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

#### Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία

Δοσολογικό επίπεδο	Δόση τεμοζολομίδης ( $\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$ )	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

#### Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας

Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο <sup>a</sup>	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$< 1,0 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός θρομβοκυττάρων	$< 50 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
CTC μη αιματολογική Τοξικότητα	CTC Βαθμός 3	CTC Βαθμός 4 <sup>β</sup>

(εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)		
<p><sup>α</sup>: Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.</p> <p><sup>β</sup>: Η TMZ διακόπτεται εάν:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• το δοσολογικό επίπεδο -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) προκαλεί ακόμη μη αποδεκτή τοξικότητα</li> <li>• η ίδια Βαθμού 3 μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο) επανεμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.</li> </ul>		

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα:

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/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μια διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m<sup>2</sup> 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 εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα. 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. Με βάση τις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της TMZ, δεν είναι πιθανόν να απαιτούνται μειώσεις της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή οποιοδήποτε 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 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται σε κατάσταση νηστείας.

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

Εάν σημειωθεί 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).

##### Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχρόνηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να διατρέχουν 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  $\leq 1$ .

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. Περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας με μοιραία κατάληξη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθασόνη 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

Βλάβες του ήπατος συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που θεραπεύονται με TMZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν είναι φυσιολογικές, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμήσουν το λόγο όφελος/ κίνδυνο πριν από την έναρξη της TMZ συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία 42 ημερών οι εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο της διάρκειας αυτού του κύκλου θεραπείας. Για όλους τους ασθενείς, έλεγχοι για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετά από το τέλος κάθε κύκλου θεραπείας. Για τους ασθενείς με σημαντικές ανωμαλίες της λειτουργίας του ήπατος, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμούν τη σχέση του λόγου όφελος/κίνδυνος της συνεχιζόμενης θεραπείας. Η τοξικότητα στο ήπαρ μπορεί να συμβεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με την τεμοζολομίδη.

##### 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 ταυτόχρονα στεροειδή.

## 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 αγωγή πριν ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

## Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα:

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

## Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες 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 ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  και 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 θεραπείας θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  και  $200 \text{ mg/m}^2$ . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι  $100 \text{ mg/m}^2$ .

## 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 διατρέχουν 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

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

## Λακτόζη

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

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η συγχορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της TMZ ή στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της, μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC).

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

Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η μεταβολή στη  $C_{max}$  είναι κλινικά σημαντική, το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται χωρίς συνοδεία τροφής.

Με βάση μία πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωπεραζίνης, 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 μελέτες για να διευκρινιστεί η επίδραση της TMZ στο μεταβολισμό ή στην αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρ' όλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### 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.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια που έλαβαν δόση  $150 \text{ mg/m}^2$ , καταδείχτηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temozolomide Accord 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.

##### Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές επιδράσεις. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να συστήνεται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτή να μην τεκνοποιήσουν έως 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 να σημειωθεί μη αναστρέψιμη βλάβη της γονιμότητας εξαιτίας της θεραπείας με την TMZ.

#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών λόγω κόπωσης και 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 γλοίωμα, 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>	
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα <sup>a</sup> , καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία <sup>†</sup> , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα <sup>†</sup> , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ίος της ηπατίτιδας B <sup>†</sup> , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα <sup>b</sup>
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα</b>	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία <sup>†</sup> , πανκυτταροπενία, πετέχειες

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing <sup>γ</sup>
Όχι συχνές:	Άποιος διαβήτης
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια <sup>δ</sup> , 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
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης <sup>ε</sup> , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Συχνές:	Κώφωση <sup>ς</sup> , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία <sup>η</sup>
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάψεις
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κολπίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια <sup>ι</sup> , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος <sup>θ</sup> , δυσπεψία, δυσφαγία
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια <sup>†</sup> , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
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)
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές:	Συχνοουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό <sup>ι</sup>
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων <sup>κ</sup> , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία <sup>λ</sup>

*Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη*

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

*Εργαστηριακά αποτελέσματα:*

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακοήθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία και/ή διακοπή της TMZ σε 8 % και 4 % των ασθενών, αντίστοιχα. Η μυελοκαταστολή ήταν προβλέψιμη (συνήθως στους πρώτους κύκλους, με το ναδίρ μεταξύ της Ημέρας 21 και της 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 πληθυσμιακή ανάλυση 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. Επιτρέπεται τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους – κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς όπως αναφέρεται στο: [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m<sup>2</sup> (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, 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 αντιδράσεις που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη το θάνατο. Στην περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, χρειάζεται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03

#### Μηχανισμός δράσης

Η TMZ είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στη θέση O<sup>6</sup> της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N<sup>7</sup>. Οι κυτταροτοξικές βλάβες που ακολουθούν, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση του παραγώγου που προκύπτει από την προσθήκη μεθυλίου.

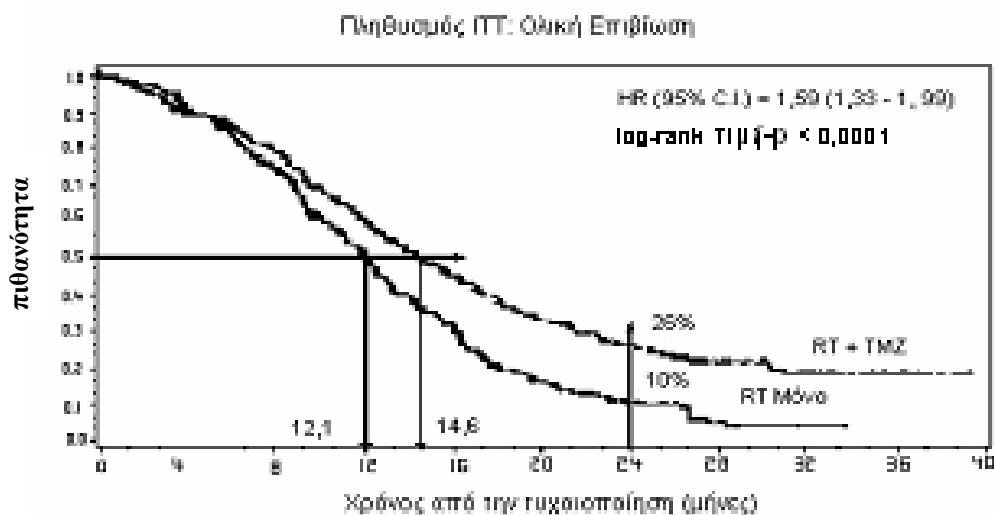
#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μονοθεραπεία RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχορηγούμενη TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη ημέρα της RT μέχρι την τελευταία ημέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Αυτό ακολουθήθηκε από μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) 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) απαιτήθηκε 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 μονοθεραπεία RT και σε 62 ασθενείς από τους 277 (22 %) στο σκέλος TMZ + RT.

Η αναλογία κινδύνου (HR) για τη συνολική 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 συγχορηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT ως μονοθεραπεία (Σχήμα 1).



Σχήμα

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

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

#### Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS]  $\geq$  70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, βασίστηκαν σε δύο κλινικές δοκιμές με από του στόματος χορηγούμενη TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική δοκιμή σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία) και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη, ενεργώς ελεγχόμενη 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 εξέλιξης επιβίωση (PFS) οριζόμενη με τομογραφίες MRI ή η νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη εξέλιξης 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, ενεργώς ελεγχόμενη δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – δοκιμασία  $\chi^2$   $p = 0,008$ ) 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 για την TMZ και την προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank  $p = 0,33$ ). Στους 6 μήνες, το κλάσμα των ασθενών που επιβίωσαν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (δοκιμασία  $\chi^2$   $p = 0,019$ ). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν τιμή  $KPS \geq 80$ .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη, όπως ήταν και τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης (μείωση σε  $KPS < 70$  ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την εξέλιξη σε αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 έως 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, ενδεχόμενη δοκιμή 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, CR, και 43 μερικές ανταποκρίσεις, PR) για τον με Πρόθεση προς Θεραπεία πληθυσμό (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 συμβάντων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια ως προς τα αποτελέσματα με την ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικώς αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς εξέλιξη της νόσου συσχέτιστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος χορηγούμενη 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 αυτή των ενηλίκων.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η TMZ υδρολύεται αυθορμήτως σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυθορμήτως στο 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), μια γνωστή ενδιάμεση ένωση στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του νουκλεϊκού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι η δραστική αλκυλιωτική ένωση. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται βασικά 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 στο AIC είναι ~ 2,4 % και 23 %, αντίστοιχα. *In vivo*, ο  $t_{1/2}$  του MTIC ήταν παρόμοιος με αυτόν της TMZ, 1,8 ώρες.

#### Απορρόφηση

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

#### Κατανομή

Η 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 δεδομένα υποδηλώνουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διείσδυση στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή. Η έκθεση του CSF βασισόμενη στην AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα, γεγονός που είναι συμβατό με δεδομένα από πειραματόζωα.

### Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) στο πλάσμα είναι περίπου 1,8 ώρες. Η κύρια οδός αποβολής  $^{14}\text{C}$  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 TMZ στη μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδης (AIC) ή ως μη ταυτοποιημένοι πολικοί μεταβολίτες.

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

### Ειδικοί πληθυσμοί

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

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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 αρουραίους και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, τους όρχεις, το γαστρεντερικό σωλήνα ενώ, σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των αρουραίων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες από τις τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων ενεργειών στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ως κλινικά σημαντικό.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους αρουραίους και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους αρουραίους 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 βασικοκυτταρικού αδενώματος παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε αρουραίους, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προνεοπλασματικές μεταβολές. Οι αρουραίοι εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσολόγησης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.



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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενα καψακίου

Άνυδρη λακτόζη  
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο  
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, τύπου Α  
Τρυγικό οξύ  
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου: Ζελατίνη, ύδωρ, τιτανίου διοξείδιο (E171) και ινδικοκαρμίνιο (E132).

Μελάνι εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας  
Προπυλενογλυκόλη  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
Καλίου υδροξείδιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη, για να προστατεύεται από την υγρασία.  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Φακελίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη

Κεχρμιπαρόχρωμες γυάλινες φιάλες τύπου III με πόματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αφυγραντικό μέσο, οι οποίες περιέχουν 5 ή 20 καψάκια.  
Το κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Φακελίσκος

Φακελίσκος πολυεστέρα/αλουμινίου/πολυαιθυλενίου (PET/alu/PE).  
Κάθε φακελίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.  
Συσκευασίες των 5 ή 20 σκληρών καψακίων, σφραγισμένων ατομικά σε φακελίσκους.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους. Εάν το Temozolomide Accord έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους, η περιοχή θα πρέπει να ξεπλένεται άμεσα και επισταμένα με σαπούνι και νερό.

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

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/013  
EU/1/10/615/014  
EU/1/10/615/031  
EU/1/10/615/032

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Ιανουαρίου, 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Accord 180 mg σκληρά καψάκια.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδη.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 131,4 mg άνυδρης λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Τα σκληρά καψάκια είναι καστανοκόκκινα / λευκά, σκληρά καψάκια ζελατίνης, τα οποία φέρουν τυπωμένα τα διακριτικά «TMZ» στο πώμα & «180» στο σώμα.

Κάθε καψάκιο είναι περίπου 19 mm σε μήκος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, συγχωρηγούμενο με ακτινοθεραπεία (RT) και στη συνέχεια ως μονοθεραπεία.
- παιδιών ηλικίας τριών ετών και άνω, εφήβων και ενήλικων ασθενών με κακοήθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα, που εμφανίζουν υποτροπή ή εξέλιξη μετά από καθιερωμένη θεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

#### Δοσολογία

#### Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temozolomide Accord χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχωρήγησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

#### *Φάση συγχωρήγησης*

Η TMZ χορηγείται από το στόμα σε δόση των 75 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα για 42 ημέρες συγχωρηγούμενο με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά η καθυστέρηση ή ο τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής τοξικότητας. Η χορήγηση της TMZ μπορεί να συνεχιστεί καθ' όλη την περίοδο των 42 ημερών της περιόδου συγχωρήγησης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας 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 κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής τοξικότητας όπως σημειώνεται στον Πίνακα 1.

<u>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας και TMZ</u>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ <sup>α</sup>	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	$\geq 10$ 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

<sup>α</sup> : Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες οι 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  $150 \text{ mg/m}^2$  μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση αυξάνεται σταδιακά έως τα  $200 \text{ mg/m}^2$  αν η CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού  $\leq 2$  (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  και ο αριθμός θρομβοκυττάρων είναι  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Εάν η δόση δεν αυξηθεί βαθμιαία στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού πραγματοποιηθεί η βαθμιαία αύξηση της δόσης, η δόση παραμένει στα  $200 \text{ mg/m}^2$  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 πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

#### Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία

Δοσολογικό επίπεδο	Δόση τεμοζολομίδης ( $\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$ )	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

#### Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας

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

<sup>α</sup>: Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

<sup>β</sup>: Η TMZ διακόπτεται εάν:

- το δοσολογικό επίπεδο -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) προκαλεί ακόμη μη αποδεκτή τοξικότητα
- η ίδια Βαθμού 3 μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο) επανεμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.

#### Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα:

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/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μια διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m<sup>2</sup> 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 εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα. 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. Με βάση τις 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 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Τρόπος χορήγησης

Το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται σε κατάσταση νηστείας.

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

Εάν σημειωθεί 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).

##### Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχρόνηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να διατρέχουν 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  $\leq 1$ .

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. Περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας με μοιραία κατάληξη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθασόνη 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

Βλάβες του ήπατος συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που θεραπεύονται με TMZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν είναι φυσιολογικές, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμήσουν το λόγο όφελος/κίνδυνο πριν από την έναρξη της TMZ συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία 42 ημερών οι εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο της διάρκειας αυτού του κύκλου θεραπείας. Για όλους τους ασθενείς, έλεγχοι για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετά από το τέλος κάθε κύκλου θεραπείας. Για τους ασθενείς με σημαντικές ανωμαλίες της λειτουργίας του ήπατος, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμούν τη σχέση του λόγου όφελος/κίνδυνος της συνεχιζόμενης θεραπείας. Η τοξικότητα στο ήπαρ μπορεί να συμβεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με την τεμοζολομίδη.

##### 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 ταυτόχρονα στεροειδή.

##### 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 αγωγή πριν ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

#### Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα:

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

#### Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες 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 σουλφαιμεθοξαζόλης/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 ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  και 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 θεραπείας θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  και  $200 \text{ mg/m}^2$ . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι  $100 \text{ mg/m}^2$ .

#### 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 διατρέχουν 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

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

#### Λακτόζη

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

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η συγχορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της TMZ ή στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της, μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC).

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

Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η μεταβολή στη  $C_{max}$  είναι κλινικά σημαντική, το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται χωρίς συνοδεία τροφής.

Με βάση μία πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωπεραζίνης, 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 μελέτες για να διευκρινιστεί η επίδραση της TMZ στο μεταβολισμό ή στην αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρ' όλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### 4.6 Γονιμότητα κύηση και γαλουχία

##### 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.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια που έλαβαν δόση  $150 \text{ mg/m}^2$ , καταδείχτηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temozolomide Accord 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.

##### Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές επιδράσεις. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να συστήνεται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτή να μην τεκνοποιήσουν έως 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 να σημειωθεί μη αναστρέψιμη βλάβη της γονιμότητας εξαιτίας της θεραπείας με την TMZ.



#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών λόγω κόπωσης και 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 γλοίωμα, 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 ( $< 1/10.000$ ). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδα</i>	
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα <sup>a</sup> , καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία <sup>†</sup> , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα <sup>†</sup> , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ιός της ηπατίτιδας B <sup>†</sup> , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα <sup>b</sup>
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα</b>	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία <sup>†</sup> , πανκυτταροπενία, πετέχειες
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing <sup>γ</sup>
Όχι συχνές:	Αποιος διαβήτης
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια <sup>δ</sup> , 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
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης <sup>ε</sup> , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Συχνές:	Κώφωση <sup>ς</sup> , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία <sup>η</sup>
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάψεις
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κολπίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια <sup>ι</sup> , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος <sup>θ</sup> , δυσπεψία, δυσφαγία
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία

Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη

<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια <sup>†</sup> , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
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)
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές:	Συχνουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό <sup>1</sup>
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων <sup>κ</sup> , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία <sup>λ</sup>

*Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη*

- <sup>α</sup> Περιλαμβάνει την φαρυγγίτιδα, την ρινοφαρυγγίτιδα, την φαρυγγίτιδα από Στρεπτόκοκκο
- <sup>β</sup> Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα
- <sup>γ</sup> Περιλαμβάνει το σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing, το σύνδρομο Cushing
- <sup>δ</sup> Περιλαμβάνει τη νευροπάθεια, την περιφερική νευροπάθεια, την πολυνευροπάθεια, την περιφερική αισθητική νευροπάθεια, την περιφερική κινητική νευροπάθεια
- <sup>ε</sup> Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή
- <sup>ς</sup> Περιλαμβάνει την κώφωση, την αμφοτερόπλευρη κώφωση, την νευροαισθητήριο κώφωση, την ετερόπλευρη κώφωση
- <sup>η</sup> Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός
- <sup>θ</sup> Περιλαμβάνει το κοιλιακό άλγος, το άλγος κάτω κοιλιακής χώρας, το άλγος άνω κοιλιακής χώρας, την κοιλιακή δυσφορία
- <sup>ι</sup> Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση
- <sup>κ</sup> Περιλαμβάνει την δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας αυξημένη, την αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη, την ασπαρτική αμινοτρανσφεράση αυξημένη, τα ηπατικά ένζυμα αυξημένα
- <sup>λ</sup> Περιλαμβάνει την κάκωση από ακτινοβολία, την κάκωση δέρματος από ακτινοβολία
- <sup>†</sup> 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 συγχρόνησης 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 εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα

*Εργαστηριακά αποτελέσματα:*

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακοήθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία και/ή διακοπή της TMZ σε 8 % και 4 % των ασθενών, αντίστοιχα. Η μυελοκαταστολή ήταν προβλέψιμη (συνήθως στους πρώτους κύκλους, με το ναδίρ μεταξύ της Ημέρας 21 και της 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 πληθυσμιακή ανάλυση 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 του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς όπως αναφέρεται στο: [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m<sup>2</sup> (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, 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 αντιδράσεις που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη το θάνατο. Στην περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, χρειάζεται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03

#### Μηχανισμός δράσης

Η TMZ είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στη θέση O<sup>6</sup> της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N<sup>7</sup>. Οι κυτταροτοξικές βλάβες που ακολουθούν, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση του παραγώγου που προκύπτει από την προσθήκη μεθυλίου.

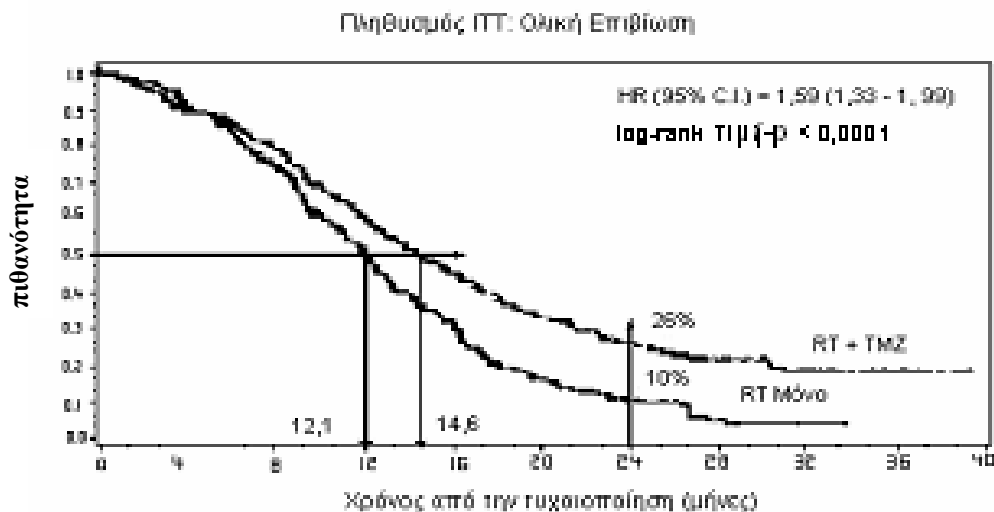
#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μονοθεραπεία RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχορηγούμενη TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη ημέρα της RT μέχρι την τελευταία ημέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Αυτό ακολουθήθηκε από μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) 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) απαιτήθηκε 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 μονοθεραπεία RT και σε 62 ασθενείς από τους 277 (22 %) στο σκέλος TMZ + RT.

Η αναλογία κινδύνου (HR) για τη συνολική 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 συγχορηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT ως μονοθεραπεία (Σχήμα 1).



Σχήμα

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

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

#### Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS] ≥ 70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, βασίστηκαν σε δύο κλινικές δοκιμές με από του στόματος χορηγούμενη TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική δοκιμή σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία) και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη, ενεργώς ελεγχόμενη 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 εξέλιξης επιβίωση (PFS) οριζόμενη με τομογραφίες MRI ή η νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη εξέλιξης 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, ενεργώς ελεγχόμενη δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – δοκιμασία  $\chi^2$   $p = 0,008$ ) 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 για την TMZ και την προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank  $p = 0,33$ ). Στους 6 μήνες, το κλάσμα των ασθενών που επιβίωσαν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (δοκιμασία  $\chi^2$   $p = 0,019$ ). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν τιμή  $KPS \geq 80$ .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη, όπως ήταν και τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης (μείωση σε  $KPS < 70$  ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την εξέλιξη σε αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 έως 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, ενδεχόμενη δοκιμή 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, CR, και 43 μερικές ανταποκρίσεις, PR) για τον με Πρόθεση προς Θεραπεία πληθυσμό (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 συμβάντων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια ως προς τα αποτελέσματα με την ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικώς αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς εξέλιξη της νόσου συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος χορηγούμενη 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 αυτή των ενηλίκων.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η TMZ υδρολύεται αυθορμήτως σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυθορμήτως στο 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), μια γνωστή ενδιάμεση ένωση στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του νουκλεϊκού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι η δραστική αλκυλιωτική ένωση. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται βασικά 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 στο AIC είναι ~ 2,4 % και 23 %, αντίστοιχα. *In vivo*, ο  $t_{1/2}$  του MTIC ήταν παρόμοιος με αυτόν της TMZ, 1,8 ώρες.

#### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση σε ενήλικες ασθενείς, η TMZ απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται γρήγορα, μόλις 20 λεπτά μετά από τη χορήγηση (μέσος χρόνος μεταξύ 0,5 και 1,5 ωρών). Μετά την από του στόματος χορήγηση σημασμένης με  $^{14}C$  TMZ, τα μέσα

επίπεδα αποβολής  $^{14}\text{C}$  από τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 7 ημερών μετά τη χορήγηση της δόσης ήταν 0,8 %, υποδηλώνοντας 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 δεδομένα υποδηλώνουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διείσδυση στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή. Η έκθεση του CSF βασιζόμενη στην AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα, γεγονός που είναι συμβατό με δεδομένα από πειραματόζωα.

### Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) στο πλάσμα είναι περίπου 1,8 ώρες. Η κύρια οδός αποβολής  $^{14}\text{C}$  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 TMZ στη μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδης (AIC) ή ως μη ταυτοποιημένοι πολικοί μεταβολίτες.

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

### Ειδικό πληθυσμό

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

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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 αρουραίους και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, τους όρχεις, το γαστρεντερικό σωλήνα ενώ, σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των αρουραίων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες από τις τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων αντιδράσεων στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ως κλινικά σημαντικό.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους αρουραίους και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους αρουραίους 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 βασικοκυτταρικού αδενώματος παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε αρουραίους, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-



νεοπλασματικές μεταβολές. Οι αρουραίοι εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δοσολόγησης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενα καψακίου

Ανυδρή λακτόζη  
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο  
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, τύπου A  
Τρυγικό οξύ  
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου Ζελατίνη, ύδωρ, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172) και σιδήρου οξείδιο ερυθρό (E172).

Μελάνι εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας  
Προπυλενογλυκόλη  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
Καλίου υδροξείδιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη, για να προστατεύεται από την υγρασία.  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Φακελίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη

Κεχριμπαρόχρωμες γυάλινες φιάλες τύπου III με πόματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αφυγραντικό μέσο, οι οποίες περιέχουν 5 ή 20 καψάκια.

Φακελίσκος

Φακελίσκος πολυεστέρα/αλουμινίου/πολυαιθυλενίου (PET/alu/PE).

Κάθε φακελίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.  
Συσκευασίες των 5 ή 20 σκληρών καψακίων, σφραγισμένων ατομικά σε φακελίσκους.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους. Εάν το Temozolomide Accord έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους, η περιοχή θα πρέπει να ξεπλένεται άμεσα και επισταμένα με σαπούνι και νερό.

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

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

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/017  
EU/1/10/615/018  
EU/1/10/615/033  
EU/1/10/615/034

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Ιανουαρίου, 2015

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Accord 250 mg σκληρά καψάκια.

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδη.

Έκδοχα με γνωστές δράσεις: Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 182,5 mg άνυδρης λακτόζης.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο.

Τα σκληρά καψάκια είναι λευκά / λευκά σκληρά καψάκια ζελατίνης, τα οποία φέρουν τυπωμένα τα διακριτικά «TMZ» στο πόμα & «250» στο σώμα.

Κάθε καψάκιο είναι περίπου 21 mm σε μήκος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Accord ενδείκνυται για τη θεραπεία:

- ενήλικων ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, συγχρηγούμενο με ακτινοθεραπεία (RT) και στη συνέχεια ως μονοθεραπεία.
- παιδιών ηλικίας τριών ετών και άνω, εφήβων και ενήλικων ασθενών με κακοήθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα, που εμφανίζουν υποτροπή ή εξέλιξη μετά από καθιερωμένη θεραπεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

#### Δοσολογία

#### Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temozolomide Accord χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηγούμενη) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

#### *Φάση συγχρηγούμενης*

Η TMZ χορηγείται από το στόμα σε δόση των 75 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα για 42 ημέρες συγχρηγούμενο με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά η καθυστέρηση ή ο τερματισμός της χορήγησης της TMZ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής τοξικότητας. Η χορήγηση της TMZ μπορεί να συνεχιστεί καθ' όλη την περίοδο των 42 ημερών της περιόδου συγχρηγούμενης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

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

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

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας 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 κριτήρια αιματολογικής και μη αιματολογικής τοξικότητας όπως σημειώνεται στον Πίνακα 1.

<u>Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης της TMZ κατά την ταυτόχρονη χορήγηση ακτινοθεραπείας και TMZ</u>		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ <sup>α</sup>	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	$\geq 10$ 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

<sup>α</sup> : Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες οι 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  $150 \text{ mg/m}^2$  μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση αυξάνεται σταδιακά έως τα  $200 \text{ mg/m}^2$  αν η CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού  $\leq 2$  (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  και ο αριθμός θρομβοκυττάρων είναι  $\geq 100 \times 10^9/l$ . Εάν η δόση δεν αυξηθεί βαθμιαία στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού πραγματοποιηθεί η βαθμιαία αύξηση της δόσης, η δόση παραμένει στα  $200 \text{ mg/m}^2$  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 πραγματοποιούνται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

#### Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία

Δοσολογικό επίπεδο	Δόση τεμοζολομίδης ( $\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$ )	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

#### Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας

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

<sup>α</sup>: Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

<sup>β</sup>: Η TMZ διακόπτεται εάν:

- το δοσολογικό επίπεδο -1 (100 mg/m<sup>2</sup>) προκαλεί ακόμη μη αποδεκτή τοξικότητα
- η ίδια Βαθμού 3 μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο) επανεμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα:

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/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μια διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα, για 5 ημέρες εάν δεν εμφανισθεί αιματολογική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικό πληθυσμοί

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή σε εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα. 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. Με βάση τις 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 διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται σε κατάσταση νηστείας.

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

Εάν σημειωθεί 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).

##### Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκαν να διατρέχουν 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  $\leq 1$ .

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. Περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας με μοιραία κατάληξη έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που χρησιμοποιούν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθασόνη 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

Βλάβες του ήπατος συμπεριλαμβανομένης θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που θεραπεύονται με TMZ (βλέπε παράγραφο 4.8). Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Εάν δεν είναι φυσιολογικές, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμήσουν το λόγο όφελος/ κίνδυνο πριν από την έναρξη της TMZ συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία 42 ημερών οι εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο της διάρκειας αυτού του κύκλου θεραπείας. Για όλους τους ασθενείς, έλεγχοι για τη λειτουργία του ήπατος θα πρέπει να πραγματοποιούνται μετά από το τέλος κάθε κύκλου θεραπείας. Για τους ασθενείς με σημαντικές ανωμαλίες της λειτουργίας του ήπατος, οι ιατροί θα πρέπει να εκτιμούν τη σχέση του λόγου όφελος/κίνδυνος της συνεχιζόμενης θεραπείας. Η τοξικότητα στο ήπαρ μπορεί να συμβεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με την τεμοζολομίδα.

##### 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 ταυτόχρονα στεροειδή.

##### 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 αγωγή πριν ή μετά τη χορήγηση της TMZ.

#### Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα:

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

#### Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες 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 σουλφαιμεθοξαζόλης/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 ANC  $> 1,5 \times 10^9/l$  και 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 θεραπείας θα πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν  $100 \text{ mg/m}^2$ ,  $150 \text{ mg/m}^2$  και  $200 \text{ mg/m}^2$ . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι  $100 \text{ mg/m}^2$ .

#### 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 διατρέχουν 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

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

#### Λακτόζη

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

#### 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Σε μία ξεχωριστή μελέτη φάσης I, η συγχορήγηση της TMZ με ρανιτιδίνη δεν οδήγησε σε μεταβολές στην έκταση της απορρόφησης της TMZ ή στην έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της, μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC).

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

Καθώς δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η μεταβολή στη  $C_{max}$  είναι κλινικά σημαντική, το Temozolomide Accord θα πρέπει να χορηγείται χωρίς συνοδεία τροφής.

Με βάση μία πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωπεραζίνης, 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 μελέτες για να διευκρινιστεί η επίδραση της TMZ στο μεταβολισμό ή στην αποβολή άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Παρ' όλα αυτά, καθώς η TMZ δεν υφίσταται ηπατικό μεταβολισμό και επιδεικνύει χαμηλή πρόσδεση με τις πρωτεΐνες, δεν είναι πιθανό να επηρεάσει την φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων (βλ. παράγραφο 5.2).

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

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

#### 4.6 Γονιμότητα κύηση και γαλουχία

##### 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.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες σε αρουραίους και κουνέλια που έλαβαν δόση  $150 \text{ mg/m}^2$ , καταδείχτηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Temozolomide Accord 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.

##### Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές επιδράσεις. Για το λόγο αυτό, θα πρέπει να συστήνεται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτή να μην τεκνοποιήσουν έως 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 να σημειωθεί μη αναστρέψιμη βλάβη της γονιμότητας εξαιτίας της θεραπείας με την TMZ.



#### 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Η TMZ έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών λόγω κόπωσης και 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 γλοίωμα, 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>	
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>	
Συχνές:	Λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, φαρυγγίτιδα <sup>a</sup> , καντιντίαση του στόματος
Όχι συχνές:	Ευκαιριακή λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένης της PCP), σηψαιμία <sup>†</sup> , ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα <sup>†</sup> , λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV), επανενεργοποίηση λοίμωξης του κυτταρομεγαλοϊού (CMV), ίος της ηπατίτιδας B <sup>†</sup> , έρπης απλός, επανενεργοποίηση λοίμωξης, λοίμωξη τραύματος, γαστρεντερίτιδα <sup>b</sup>
<b>Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα</b>	
Όχι συχνές:	Μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (MDS), δευτερογενείς κακοήθειες συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία, αναιμία
Όχι συχνές:	Παρατεταμένη πανκυτταροπενία, απλαστική αναιμία <sup>†</sup> , πανκυτταροπενία, πετέχειες
<b>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Αλλεργική αντίδραση

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Αναφυλαξία
<b>Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος</b>	
Συχνές:	Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing <sup>γ</sup>
Όχι συχνές:	Αποιος διαβήτης
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>	
Πολύ συχνές:	Ανορεξία
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Υποκαλιαιμία, αλκαλική φωσφατάση αυξημένη
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Διέγερση, αμνησία, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, αϋπνία
Όχι συχνές:	Διαταραχή συμπεριφοράς, συναισθηματική αστάθεια, ψευδαίσθηση, απάθεια
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>	
Πολύ συχνές:	Σπασμοί, ημιπάρεση, αφασία/δυσφασία, κεφαλαλγία
Συχνές:	Αταξία, διαταραχή ισορροπίας, διαταραχή νόησης, διαταραχή συγκέντρωσης, μειωμένη συνείδηση, ζάλη, υπαισθησία, επηρεασμένη μνήμη, νευρολογική διαταραχή, νευροπάθεια <sup>δ</sup> , 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
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Ημιανοψία, όραση θαμπή, διαταραχή όρασης <sup>ε</sup> , έλλειμμα στα οπτικά πεδία, διπλωπία, πόνος του οφθαλμού
Όχι συχνές:	Οπτική οξύτητα μειωμένη, ξηροφθαλμία
<b>Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου</b>	
Συχνές:	Κώφωση <sup>ς</sup> , ίλιγγος, εμβοές, ωταλγία <sup>η</sup>
Όχι συχνές:	Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, υπερακοΐα, μέση ωτίτιδα
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>	
Όχι συχνές:	Αίσθημα παλμών
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>	
Συχνές:	Αιμορραγία, πνευμονική εμβολή, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, υπέρταση
Όχι συχνές:	Εγκεφαλική αιμορραγία, αιφνίδιο ερύθημα, εξάψεις
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου</b>	
Συχνές:	Πνευμονία, δύσπνοια, κοιλίτιδα, βρογχίτιδα, βήχας, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Όχι συχνές:	Αναπνευστική ανεπάρκεια <sup>ι</sup> , διάμεση πνευμονίτιδα/πνευμονίτιδα, πνευμονική ίνωση, ρινική συμφόρηση
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>	
Πολύ συχνές:	Διάρροια, δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος
Συχνές:	Στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος <sup>θ</sup> , δυσπεψία, δυσφαγία

<i>Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη</i>	
Όχι συχνές:	Διάταση της κοιλίας, ακράτεια κοπράνων, διαταραχή του γαστρεντερικού, αιμορροΐδες, ξηροστομία
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>	
Όχι συχνές:	Ηπατική ανεπάρκεια <sup>†</sup> , κάκωση του ήπατος, ηπατίτιδα, χολόσταση, υπερχολερυθριναιμία
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>	
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)
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>	
Συχνές:	Μυοπάθεια, μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>	
Συχνές:	Συχνουρία, ακράτεια ούρων
Όχι συχνές:	Δυσουρία
<b>Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού</b>	
Όχι συχνές:	Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολίτιδα, μαστοδυνία, ανικανότητα
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>	
Πολύ συχνές:	Κόπωση
Συχνές:	Πυρετός, συμπτώματα γριπώδους συνδρομής, εξασθένιση, αίσθημα κακουχίας, άλγος, οίδημα, οίδημα περιφερικό <sup>1</sup>
Όχι συχνές:	Κατάσταση επιδεινωθείσα, ρίγη, οίδημα προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος
<b>Παρακλινικές εξετάσεις</b>	
Συχνές:	Αύξηση ηπατικών ενζύμων <sup>κ</sup> , σωματικό βάρος μειωμένο, σωματικό βάρος αυξημένο
Όχι συχνές:	γ-γλουταμυλτρανσφεράση αυξημένη
<b>Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών</b>	
Συχνές:	Κάκωση από ακτινοβολία <sup>λ</sup>

*Πίνακας 4. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τεμοζολομίδη*

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

*Εργαστηριακά αποτελέσματα:*

Θρομβοπενία και ουδετεροπενία βαθμού 3 ή 4 εμφανίστηκε στο 19 % και 17 % αντίστοιχα, σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία για κακοήθες γλοίωμα. Αυτό οδήγησε σε νοσηλεία και/ή διακοπή της TMZ σε 8 % και 4 % των ασθενών, αντίστοιχα. Η μυελοκαταστολή ήταν προβλέψιμη (συνήθως στους πρώτους κύκλους, με το ναδίρ μεταξύ της Ημέρας 21 και της 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 πληθυσμιακή ανάλυση 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 γλοίωμα 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 του τομέα υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς όπως αναφέρεται στο: [Παράρτημα V](#).

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m<sup>2</sup> (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, 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 αντιδράσεις που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη το θάνατο. Στην περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, χρειάζεται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

### **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ATC: L01A X03

#### Μηχανισμός δράσης

Η TMZ είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλτριαζενοϊμιδαζολοκαρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στη θέση O<sup>6</sup> της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N<sup>7</sup>. Οι κυτταροτοξικές βλάβες που ακολουθούν, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση του παραγώγου που προκύπτει από την προσθήκη μεθυλίου.

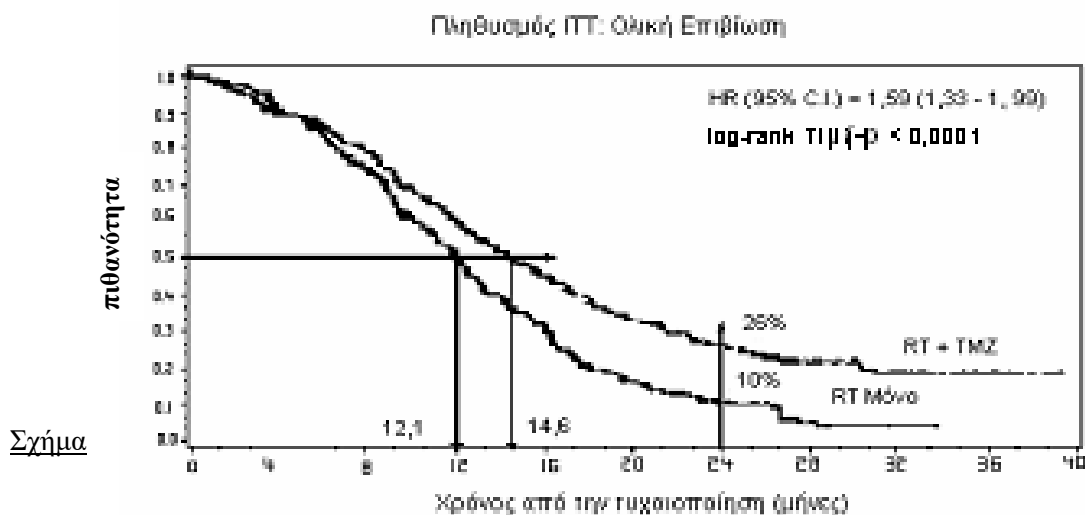
#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μονοθεραπεία RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχωρηγούμενη TMZ (75 mg/m<sup>2</sup>) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη ημέρα της RT μέχρι την τελευταία ημέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Αυτό ακολουθήθηκε από μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m<sup>2</sup>) 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) απαιτήθηκε 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 μονοθεραπεία RT και σε 62 ασθενείς από τους 277 (22 %) στο σκέλος TMZ + RT.

Η αναλογία κινδύνου (HR) για τη συνολική 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 κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT ως μονοθεραπεία (Σχήμα 1).



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

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

#### Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακοήθες γλοίωμα

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky [KPS] ≥ 70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, βασίστηκαν σε δύο κλινικές δοκιμές με από του στόματος χορηγούμενη TMZ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική δοκιμή σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία) και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη, ενεργώς ελεγχόμενη 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 εξέλιξης επιβίωση (PFS) οριζόμενη με τομογραφίες MRI ή η νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη εξέλιξης 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, ενεργώς ελεγχόμενη δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – δοκιμασία  $\chi^2$   $p = 0,008$ ) 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 για την TMZ και την προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank  $p = 0,33$ ). Στους 6 μήνες, το κλάσμα των ασθενών που επιβίωσαν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (δοκιμασία  $\chi^2$   $p = 0,019$ ). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν τιμή  $KPS \geq 80$ .

Τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της νευρολογικής κατάστασης ήταν ευνοϊκά για την TMZ σε σχέση με την προκαρβαζίνη, όπως ήταν και τα δεδομένα του χρόνου μέχρι την επιδείνωση της κατάστασης απόδοσης (μείωση σε  $KPS < 70$  ή μείωση κατά τουλάχιστον 30 σημεία). Οι διάμεσοι χρόνοι μέχρι την εξέλιξη σε αυτά τα τελικά σημεία κυμαίνονταν από 0,7 έως 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, ενδεχόμενη δοκιμή 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, CR, και 43 μερικές ανταποκρίσεις, PR) για τον με Πρόθεση προς Θεραπεία πληθυσμό (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 συμβάντων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια ως προς τα αποτελέσματα με την ελεύθερη εξέλιξης της νόσου επιβίωση. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας ήταν παρόμοια. Η επίτευξη μιας ακτινολογικώς αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς εξέλιξη της νόσου συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή με τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος χορηγούμενη 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 αυτή των ενηλίκων.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η TMZ υδρολύεται αυθορμήτως σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυθορμήτως στο 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), μια γνωστή ενδιάμεση ένωση στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του νουκλεϊκού οξέος, και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι η δραστική αλκυλιωτική ένωση. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται βασικά 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 στο AIC είναι ~ 2,4 % και 23 %, αντίστοιχα. *In vivo*, ο  $t_{1/2}$  του MTIC ήταν παρόμοιος με αυτόν της TMZ, 1,8 ώρες.

#### Απορρόφηση

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

## Κατανομή

Η 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 δεδομένα υποδηλώνουν ότι η TMZ διαπερνά ταχέως τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και είναι παρούσα στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF). Η διείσδυση στο CSF επιβεβαιώθηκε σε έναν ασθενή. Η έκθεση του CSF βασισμένη στην AUC της TMZ ήταν περίπου το 30 % αυτής στο πλάσμα, γεγονός που είναι συμβατό με δεδομένα από πειραματόζωα.

## Αποβολή

Ο χρόνος ημίσειας ζωής ( $t_{1/2}$ ) στο πλάσμα είναι περίπου 1,8 ώρες. Η κύρια οδός αποβολής  $^{14}\text{C}$  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 TMZ στη μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδης (AIC) ή ως μη ταυτοποιημένοι πολικοί μεταβολίτες.

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

## Ειδικοί πληθυσμοί

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

Οι παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν υψηλότερη AUC από ότι οι ενήλικες ασθενείς. Παρ' όλα αυτά, η μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ήταν 1.000 mg/m<sup>2</sup> 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 αρουραίους και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, τους όρχεις, το γαστρεντερικό σωλήνα ενώ, σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των αρουραίων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφανίστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες από τις τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων ενεργειών στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφυλισμό του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, το εύρημα αυτό δεν θεωρήθηκε ως κλινικά σημαντικό.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους αρουραίους και στους σκύλους απ' ότι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους αρουραίους 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 βασικοκυτταρικού αδενώματος παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε αρουραίους, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προνεοπλασματικές μεταβολές. Οι αρουραίοι εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της



δοσολόγησης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενα καψακίου

Άνυδρη λακτόζη  
Πυριτίου οξείδιο κολλοειδές, άνυδρο  
Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο, τύπου Α  
Τρυγικό οξύ  
Στεατικό οξύ

#### Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη,  
ύδωρ,

τιτανίου διοξείδιο (E171).

Μελάνι εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας  
Προπυλενογλυκόλη  
Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)  
Καλίου υδροξείδιο

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη, για να προστατεύεται από την υγρασία.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη.

Φακελίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλη

Κεχριμπαρόχρωμες γυάλινες φιάλες τύπου III με πάματα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο και αφυγραντικό μέσο, οι οποίες περιέχουν 5 ή 20 καψάκια.

Το κουτί περιέχει ένα φιαλίδιο.

Φακελίσκος

Φακελίσκος πολυεστέρα/αλουμινίου/πολυαιθυλενίου (PET/alu/PE).

Κάθε φακελίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.

Συσκευασίες των 5 ή 20 σκληρών καψακίων, σφραγισμένων ατομικά σε φακελίσκους.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους. Εάν το Temozolomide Accord έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με τους βλεννογόνους, η περιοχή θα πρέπει να ξεπλένεται άμεσα και επισταμένα με σαπούνι και νερό.

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

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

#### **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,

Edifici Est 6ª planta,

08039 Barcelona,

Ισπανία

#### **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/021

EU/1/10/615/022

EU/1/10/615/035

EU/1/10/615/036

#### **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Ιανουαρίου, 2015

#### **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ 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. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Accord Healthcare Limited,  
Sage house, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex, HA1 4HF,  
Ηνωμένο Βασίλειο

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **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

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα καταθέτει εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω προϊόν σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης ( κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7 της οδηγίας 2001/83/EK και έχει δημοσιευθεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξάγει 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)

Εάν η υποβολή μιας ΕΠΠΑ και η επικαιροποίηση του ΣΔΚ συμπίπτουν, δύναται να κατατεθούν ταυτόχρονα.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Temozolomide Accord 5 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

5 σκληρά καψάκια  
20 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Από του 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 μέσα σε 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 είναι κατεστραμμένο, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Συσκευασία φιάλης:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Συσκευασία φακελίσκου:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°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 άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/001

EU/1/10/615/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Τεμοζολομίδη 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  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Temozolomide Accord 20 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

5 σκληρά καψάκια  
20 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Από του 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 μέσα σε κλειδωμένο ντουλάπι. Η 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 είναι κατεστραμμένο, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Συσκευασία φιάλης:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**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 άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Τεμοζολομίδη 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  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Temozolomide Accord 100 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

5 σκληρά καψάκια  
20 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Από του 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 μέσα σε 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 είναι κατεστραμμένο, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Συσκευασία φιάλης:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη.  
Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**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 άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/009  
EU/1/10/615/010

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Τεμοζολομίδη 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  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Temozolomide Accord 140 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

5 σκληρά καψάκια  
20 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Από του 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 μέσα σε 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 είναι κατεστραμμένο, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Συσκευασία φιάλης:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**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 άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/013

EU/1/10/615/014

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Τεμοζολομίδη 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  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Temozolomide Accord 180 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

5 σκληρά καψάκια  
20 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Από του 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 μέσα σε 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 είναι κατεστραμμένο, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**



Συσκευασία φιάλης:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**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 άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/017

EU/1/10/615/018

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Τεμοζολομίδη 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  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Temozolomide Accord 250 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

5 σκληρά καψάκια  
20 σκληρά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών πριν από τη χορήγηση.  
Από του 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 μέσα σε 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 τα καψάκια, καταπιείτε τα ολόκληρα. Εάν ένα καψάκιο είναι κατεστραμμένο, αποφύγετε την επαφή με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας.

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ:

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Συσκευασία φιάλης:

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη.

Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**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 άχρηστο υλικό πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/021

EU/1/10/615/022

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Τεμοζολομίδη 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**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

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

Temozolomide Accord 5 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Από του στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**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 ΦΙΑΛΗΣ**

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

Temozolomide Accord 20 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Από του στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**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 ΦΙΑΛΗΣ**

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

Temozolomide Accord 100 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Από του στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**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 ΦΙΑΛΗΣ**

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

Temozolomide Accord 140 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Από του στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

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

5 σκληρά καψάκια  
20 σκληρά καψάκια

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΗΣ**

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

Temozolomide Accord 180 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Από του στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**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 ΦΙΑΛΗΣ**

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

Temozolomide Accord 250 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Από του στόματος χρήση

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**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**  
**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Temozolomide Accord 5 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες 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 μέσα σε κλειδωμένο ντουλάπι. Η 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 είναι κατεστραμμένο, 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 25 °C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**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 ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/025  
EU/1/10/615/026

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temozolomide #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**

## ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ

### 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Accord 20 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

### 2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

### 3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες 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 μέσα σε κλειδωμένο ντουλάπι. Η 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 είναι κατεστραμμένο, 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 25 °C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**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 ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/027  
EU/1/10/615/028

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temozolomide #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  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Temozolomide Accord 100 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομιδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες 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 μέσα σε κλειδωμένο ντουλάπι. Η 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 είναι κατεστραμμένο, 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 25 °C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**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 ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/029  
EU/1/10/615/030

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temozolomide #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  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Temozolomide Accord 140 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες 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 μέσα σε κλειδωμένο ντουλάπι. Η 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 είναι κατεστραμμένο, 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 25 °C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**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 ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/031  
EU/1/10/615/032

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temozolomide #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  
ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Temozolomide Accord 180 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες 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 μέσα σε κλειδωμένο ντουλάπι. Η 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 είναι κατεστραμμένο, 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 25 °C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**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 ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/033  
EU/1/10/615/034

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temozolomide #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**  
**ΧΑΡΤΙΝΟ ΚΟΥΤΙ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Temozolomide Accord 250 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομιδης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λακτόζη. Δείτε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες 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 μέσα σε κλειδωμένο ντουλάπι. Η 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 είναι κατεστραμμένο, 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 25 °C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**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 ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6ª planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/10/615/035  
EU/1/10/615/036

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temozolomide #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**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ**

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

Temozolomide Accord 5 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Χρήση από του στόματος

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

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

1 σκληρό καψάκιο

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ**

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

Temozolomide Accord 20 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Χρήση από του στόματος

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

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

1 σκληρό καψάκιο

**6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**



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

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ**

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

Temozolomide Accord 100 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Χρήση από του στόματος

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

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

1 σκληρό καψάκιο

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ**

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

Temozolomide Accord 140 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Χρήση από του στόματος

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

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

1 σκληρό καψάκιο

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ**

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

Temozolomide Accord 180 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Χρήση από του στόματος

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

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

1 σκληρό καψάκιο

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

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

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΑΚΕΛΙΣΚΟΥ**

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

Temozolomide Accord 250 mg καψάκια, σκληρά  
Τεμοζολομίδη  
Χρήση από του στόματος

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP:

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot:

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

1 σκληρό καψάκιο

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

**Temozolomide Accord 5 mg σκληρά καψάκια**  
**Temozolomide Accord 20mg σκληρά καψάκια**  
**Temozolomide Accord 100mg σκληρά καψάκια**  
**Temozolomide Accord 140mg σκληρά καψάκια**  
**Temozolomide Accord 180mg σκληρά καψάκια**  
**Temozolomide Accord 250mg σκληρά καψάκια**

τεμοζολομίδη

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού 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 ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν 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 Temozolomide Accord και ποια είναι η χρήση του
- 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε προτού πάρετε το Temozolomide Accord
- 3 Πώς να πάρετε το Temozolomide Accord
- 4 Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
- 5 Πώς να φυλάσσεται το Temozolomide Accord
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Temozolomide Accord και ποια είναι η χρήση του**

Η τεμοζολομίδη είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο

Τα καψάκια Temozolomide Accord λαμβάνονται για τη θεραπεία ειδικών μορφών καρκίνων του εγκεφάλου:

- Ενηλίκων με μια νεοδιαγνωσμένη ειδική μορφή όγκου του εγκεφάλου (πολύμορφο γλοιοβλάστωμα). Η τεμοζολομίδη αρχικά χρησιμοποιείται μαζί με ακτινοθεραπεία (ταυτόχρονη φάση της θεραπείας) και μετά μόνη (μονοθεραπευτική φάση της θεραπείας)
- Παιδιών ηλικίας 3 ετών και άνω και ενηλίκων ασθενών με ειδικές μορφές όγκου του εγκεφάλου (π.χ. πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα) ο οποίος έχει επανεμφανιστεί ή στις περιπτώσεις όπου ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί έπειτα από την καθιερωμένη θεραπεία.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το Temozolomide Accord**

**Μην πάρετε το Temozolomide Accord**

- σε περίπτωση αλλεργίας (υπερευαισθησίας) στην τεμοζολομίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (παρατίθενται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει αλλεργική αντίδραση σε ένα άλλο αντικαρκινικό φάρμακο που ονομάζεται δακαρβαζίνη. Συμπτώματα ή αλλεργικές αντιδράσεις περιλαμβάνουν αίσθημα φαγούρας, δύσπνοια ή συριγμός, πρήξιμο του προσώπου, χειλιών, γλώσσας ή λαιμού.

- σε περίπτωση που έχετε μειωμένο αριθμό κυττάρων αίματος, όπως των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων. Αυτά τα κύτταρα του αίματος είναι σημαντικά για την αντιμετώπιση της φλεγμονής και την κατάλληλη πήξη του αίματος. Ο γιατρός σας θα ελέγξει το αίμα σας για να βεβαιωθεί ότι έχετε αρκετά από αυτά τα κύτταρα πριν ξεκινήσετε τη θεραπεία..

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας προτού πάρετε το Temozolomide Accord,

- σε περίπτωση που πρέπει να παρακολουθείστε στενά για την ανάπτυξη μίας σοβαρής μορφής φλεγμονής στο θώρακα που καλείται πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Εάν είστε νεοδιαγνωσμένος ασθενής (πολύμορφο γλοιοβλάστωμα) μπορεί να λάμβάνετε τεμοζολομίδη για 42 ημέρες σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός σας θα σας συνταγογραφήσει επίσης ένα φάρμακο για να σας βοηθήσει να αποφύγετε αυτό τον τύπο της πνευμονίας (PCP).
- αν είχατε ποτέ ή μπορεί να έχετε τώρα μια λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό συμβαίνει επειδή η τεμοζολομίδη 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.
- σε περίπτωση που έχετε αναιμία, χαμηλές τιμές αιματολογικών παραμέτρων (όπως λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων) ή προβλήματα στην πήξη του αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας ή αν τα εμφανίσετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να χρειαστεί να μειώσει τη δόση του φαρμάκου σας ή να διακόψει τη θεραπεία σας ή μπορεί να χρειαστεί να λάβετε κάποια άλλη θεραπεία. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν θα χρειαστεί να γίνει κάποια αλλαγή στη θεραπεία σας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να υπάρξει ανάγκη τερματισμού της θεραπείας με την τεμοζολομίδη. Θα υποβάλλεστε σε τακτικές εξετάσεις αίματος για την παρακολούθηση της κατάστασής σας. Σε περίπτωση που εμφανίσετε πυρετό ή συμπτώματα λοίμωξης, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- σε περίπτωση που μπορεί να έχετε μικρό κίνδυνο για άλλες μεταβολές στα κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας.
- εάν έχετε ναυτία ή έμετο τα οποία είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες της τεμοζολομιδης (βλέπε παράγραφο 4). Σε περίπτωση που έχετε συχνά έμετο πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ρωτήστε το γιατρό σας για φάρμακα που θα μπορούσαν να σας βοηθήσουν στην πρόληψη του εμέτου ή στον έλεγχο του εμέτου και σχετικά με την καλύτερη στιγμή για την λήψη της τεμοζολομιδης μέχρις ότου ο έμετος τεθεί υπό έλεγχο. Εάν μετά τη λήψη της δόσης σας κάνετε έμετο, μην πάρετε μία δεύτερη δόση την ίδια ημέρα.
- εάν εκδηλώσετε πυρετό ή συμπτώματα λοίμωξης, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- σε περίπτωση που είστε άνω των 70 ετών. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι περισσότερο επιρρεπείς στις λοιμώξεις, στον αυξημένο σχηματισμό μολώπων ή στην αυξημένη αιμορραγία.
- σε περίπτωση που πάσχετε από ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα, καθώς μπορεί να χρειαστεί να αναπροσαρμοστεί η δόση της τεμοζολομιδης που λαμβάνετε.

## 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 Temozolomide Accord.

## **Άλλα φάρμακα και Temozolomide Accord**

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 σχεδιάζεται να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας προτού πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό ισχύει επειδή δεν πρέπει να λαμβάνετε θεραπεία με Temozolomide Accord 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 Temozolomide Accord (βλέπε επίσης «Προσέξτε ιδιαίτερα Ανδρική γονιμότητα» παρακάτω).

Δεν πρέπει να θηλάζετε ενώ λαμβάνετε τη θεραπεία με το Temozolomide Accord.

## **Ανδρική γονιμότητα**

Το Temozolomide Accord 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.

Ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας προτού πάρετε οποιοδήποτε φάρμακο.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Η λήψη της τεμοζολομίδης μπορεί να σας κάνει να αισθανθείτε κούραση ή υπνηλία. Στην περίπτωση αυτή, μην οδηγείτε ή χειρίζεστε εργαλεία ή μηχανήματα ή δίτροχα οχήματα έως ότου δείτε πώς σας επηρεάζει αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4).

## **Το Temozolomide Accord περιέχει λακτόζη**

Τα καψάκια περιέχουν λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Εάν σας έχει πει ο γιατρός σας ότι έχετε δυσανεξία σε κάποια σάκχαρα, επικοινωνήστε με το γιατρό σας πριν λάβετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Temozolomide Accord**

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.

### Πώς να ανοίξετε τον φακελίσκο

Ανοίξτε τον φακελίσκο διπλώνοντας και σχίζοντας κατά μήκος της γραμμής διπλώματος με την εγκοπή στη γωνία του φακελίσκου.

Η τεμοζολομίδα θα πρέπει να συνταγογραφείται από ειδικούς γιατρούς με εμπειρία στους όγκους του εγκεφάλου.

### Δοσολογία και διάρκεια της θεραπείας

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τη σωστή δόση της τεμοζολομίδης που ενδείκνυται για σας, βάσει της σωματικής σας διάπλασης (ύψος και σωματικό βάρος) και του κατά πόσο έχετε λάβει χημειοθεραπεία



στο παρελθόν. Μπορεί να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα για να πάρετε πριν και/ή μετά τη λήψη της τεμοζολομίδης για την αποφυγή ή τον έλεγχο του εμέτου.

Λάβετε τη συνταγογραφούμενη δόση σας από το Temozolomide Accord μία φορά την ημέρα. Λάβετε τη δόση με άδειο στομάχι. Για παράδειγμα, τουλάχιστον μία ώρα προτού σχεδιάσετε να φάτε πρωινό. Καταπιείτε το καψάκιο(α) ολόκληρο(α) με ένα ποτήρι νερό. Μην ανοίγετε, θρυμματίζετε ή μασάτε τα καψάκια.

Εάν ένα καψάκιο είναι κατεστραμμένο, αποφύγετε την επαφή της σκόνης με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας. Αποφύγετε την εισπνοή της σκόνης. Σε περίπτωση που κατά λάθος πάει φάρμακο στα μάτια ή στη μύτη σας, ξεπλύνετε την περιοχή με νερό.

### **Εάν λαμβάνετε το Temozolomide Accord σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία (νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς):**

Ενώ η ακτινοθεραπεία συνεχίζεται ο γιατρός σας θα ξεκινήσει την τεμοζολομίδα στη δόση των 75 mg/m<sup>2</sup> και η ακριβής ημερήσια δόση που θα λάβετε θα εξαρτηθεί από το ύψος και το σωματικό σας βάρος. Θα λάβετε αυτή τη δόση κάθε μέρα για 42 ημέρες (έως 49 ημέρες) σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Με βάση τις αιματολογικές σας εξετάσεις και το πόσο καλά μπορείτε να ανεχθείτε την τεμοζολομίδα, η χορήγηση της δόσης μπορεί να καθυστερήσει ή να διακοπεί.

Μόλις ολοκληρωθεί η ακτινοθεραπεία, θα διακόψετε τη θεραπεία για 4 εβδομάδες, για να δοθεί στο σώμα σας μία ευκαιρία να επανέλθει.

Στη συνέχεια μπορεί να υπάρξουν μέχρι 6 κύκλοι θεραπείας, κάθε ένας από τους οποίους διαρκεί 28 ημέρες. Θα λάβετε τη νέα σας δόση των καψακίων της τεμοζολομίδης αρχικά στο επίπεδο των 150 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες («ημέρες δοσολόγησης») κάθε κύκλου, οι οποίες θα ακολουθηθούν από 23 ημέρες χωρίς τεμοζολομίδα. Αυτό αθροίζεται σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών.

Μετά την ημέρα 28, θα ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος, κατά τη διάρκεια του οποίου θα λαμβάνετε και πάλι αυτό το φάρμακο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες, οι οποίες θα ακολουθηθούν από 23 ημέρες χωρίς τεμοζολομίδα. Με βάση τις τιμές των εξετάσεων του αίματός σας και το πόσο καλά μπορείτε να ανεχθείτε την τεμοζολομίδα κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας, η δόση μπορεί να επαναρυθμιστεί, να καθυστερήσει ή να διακοπεί.

### **Σε περίπτωση που λαμβάνετε τα καψάκια Temozolomide Accord ως μονοθεραπεία (χωρίς ακτινοθεραπεία):**

Ένας κύκλος θεραπείας με το Temozolomide Accord διαρκεί 28 ημέρες. Θα λάβετε τα καψάκια μια φορά την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες («ημέρες δοσολόγησης»), οι οποίες θα ακολουθηθούν από 23 ημέρες χωρίς τεμοζολομίδα, που θα προστεθούν στον κύκλο θεραπείας των 28 ημερών.

Μετά την ημέρα 28, θα ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος, κατά τη διάρκεια του οποίου θα λαμβάνετε και πάλι αυτό το φάρμακο μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες, οι οποίες θα ακολουθηθούν από 23 ημέρες χωρίς τεμοζολομίδα. Πριν από κάθε νέο κύκλο θεραπείας, θα υποβάλλεστε σε εξετάσεις αίματος προκειμένου να διαπιστωθεί εάν η δόση της τεμοζολομίδης χρειάζεται αναπροσαρμογή.

Σε περίπτωση που δεν έχετε λάβει χημειοθεραπεία στο παρελθόν, θα λάβετε την πρώτη δόση της τεμοζολομίδης σας στο επίπεδο των 200 mg/m<sup>2</sup> μια φορά την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες («ημέρες δοσολόγησης»), οι οποίες θα ακολουθηθούν από 23 ημέρες χωρίς τεμοζολομίδα. Σε περίπτωση που είχατε λάβει χημειοθεραπεία στο παρελθόν, θα λάβετε την πρώτη δόση της τεμοζολομίδης σας στο επίπεδο των 150 mg/m<sup>2</sup> μία φορά την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες («ημέρες δοσολόγησης»), οι οποίες θα ακολουθηθούν από 23 ημέρες χωρίς τεμοζολομίδα.

Ανάλογα με τα αποτελέσματα των εξετάσεων του αίματός σας, ο γιατρός σας ενδέχεται να αναπροσαρμόσει τη δόση σας για τον επόμενο κύκλο. Κάθε φορά που ξεκινάτε ένα νέο κύκλο

θεραπείας, σιγουρευτείτε πως έχετε καταλάβει πλήρως πόσα καψάκια από κάθε περιεκτικότητα θα χρειαστεί να λαμβάνετε κάθε μέρα και επί πόσες ημέρες θα λαμβάνετε αυτή τη δόση.

## **Όλοι οι ασθενείς**

Το Temozolomide Accord διατίθεται σε καψάκια διαφορετικών περιεκτικοτήτων (φαίνονται στην εξωτερική ετικέτα σε mg). Για κάθε περιεκτικότητα υπάρχει διαφορετικό χρώμα πώματος. Ανάλογα με τη δόση της τεμοζολομίδης που σας συνταγογραφεί ο γιατρός σας, μπορεί να πρέπει να πάρετε περισσότερα από ένα καψάκια για κάθε ημέρα δοσολόγησης του κύκλου θεραπείας.

- Σιγουρευτείτε πως έχετε κατανοήσει πλήρως πόσα καψάκια από κάθε περιεκτικότητα χρειάζεται να λάβετε.  
Ζητήστε από το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας να σας σημειώσουν τον αριθμό των καψακίων από κάθε περιεκτικότητα (συμπεριλαμβανομένου του χρώματος) που χρειάζεται να λάβετε κάθε ημέρα της δοσολόγησης.
- Σιγουρευτείτε πως έχετε κατανοήσει πλήρως ποιες ημέρες είναι οι ημέρες της δοσολόγησης σας.
- Σιγουρευτείτε πως έχετε επαληθεύσει τη δόση σας με τον επαγγελματία υγείας που σας περιθάλπει κάθε φορά που ξεκινάτε ένα νέο κύκλο. Μερικές φορές η δόση ή το σύνολο των διαφορετικών καψακίων που χρειάζεται να λάβετε πρόκειται να διαφέρει από αυτό του τελευταίου κύκλου.
- Από τη στιγμή που θα πάρετε το φάρμακο στο σπίτι σας και μετά, σε περίπτωση που αισθανθείτε μπερδεμένος/η ή έχετε αμφιβολίες σχετικά με τον τρόπο λήψης της δόσης σας, ζητήστε επιπλέον οδηγίες πριν ξεκινήσετε τον κύκλο θεραπείας. Τα λάθη σχετικά με τον τρόπο λήψης αυτού του φαρμάκου μπορεί να έχουν σοβαρές επιπτώσεις στην υγεία.

## **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Temozolomide Accord από την κανονική**

Εάν κατά λάθος πάρετε μεγαλύτερη ποσότητα από καψάκια από αυτή που σας συστήθηκε, επικοινωνήστε με τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το νοσοκόμο σας αμέσως.

## **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Temozolomide Accord**

Πάρτε τη δόση που παραλείψατε το ταχύτερο δυνατόν εντός της ίδιας ημέρας. Εάν έχει παρέλθει μία ολόκληρη ημέρα, συμβουλευθείτε το γιατρό σας. Μην διπλασιάσετε την επόμενη δόση για να επανορθώσετε για μία δόση που ξεχάσατε εκτός εάν σας το υποδείξει ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή το 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.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν τεμοζολομίδα σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία μπορεί να εμφανίσουν διαφορετικές ανεπιθύμητες ενέργειες από αυτές που εμφανίζονται σε ασθενείς που λαμβάνουν μονοθεραπεία με τεμοζολομίδα.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας εάν εμφανίσετε οτιδήποτε από τα παρακάτω:

- σοβαρού βαθμού αλλεργική (υπερευαισθησία) αντίδραση (κνίδωση, συριγμός ή άλλη αναπνευστική δυσκολία),
- μη ελεγχόμενη αιμοραγία,
- επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς),
- πυρετό,
- ρίγη,
- σοβαρού βαθμού πονοκέφαλο ο οποίος δεν υποχωρεί.

Η θεραπεία με τεμοζολομίδη μπορεί να προκαλέσει μείωση του αριθμού ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος. Αυτό μπορεί να σας προκαλέσει αυξημένη εμφάνιση μολώπων ή αιμορραγίας, αναιμία (έλλειψη των ερυθροκυττάρων), πυρετό και/ή μειωμένη αντίσταση έναντι των λοιμώξεων. Η μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος είναι συνήθως παροδική, αλλά 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 για οποιεσδήποτε μεταβολές και θα αποφασίσει εάν παρίσταται ανάγκη για οποιαδήποτε ειδική θεραπεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η δόση της τεμοζολομίδης που λαμβάνετε θα μειωθεί ή η θεραπεία θα διακοπεί.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί παρατίθενται παρακάτω:

**Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερο από 1 στα 10 άτομα):**

- απώλεια όρεξης, δυσκολία στην ομιλία, κεφαλαλγία
- έμετος, ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα
- εξάνθημα, τριχόπτωση
- κούραση

**Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα):**

- λοιμώξεις, λοιμώξεις του στόματος, λοιμώξεις τραύματος
- 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, ξηροί ή 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 στα 100 άτομα):**

- λοιμώξεις του εγκεφάλου (ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα) συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιστατικών
- 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
- κοιλιακή αιμορραγία, κοιλιακός ερεθισμός, απουσία ή επώδυνη έμμηνος ρύση, μαστοδυνία, σεξουαλική ανικανότητα
- ρίγος, διόγκωση προσώπου, δυσχρωματισμός της γλώσσας, δίψα, διαταραχή οδόντος

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας **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 Temozolomide Accord**

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.

### **Φιάλη**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Συσκευασία φιάλης: Φυλάσσετε στην αρχική φιάλη. Διατηρείτε τη φιάλη καλά κλεισμένη για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **Φακελίσκος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Ενημερώστε το φαρμακοποιό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε αλλαγή στην εμφάνιση των καψακίων.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. 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. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Temozolomide Accord**

Η δραστική ουσία είναι η τεμοζολομίδη.

*Temozolomide Accord 5 mg hard capsules*: Κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδης.

*Temozolomide Accord 20 mg hard capsules*: Κάθε καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

*Temozolomide Accord 100 mg hard capsules*: Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης.

*Temozolomide Accord 140 mg hard capsules*: Κάθε καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδης.

*Temozolomide Accord 180 mg hard capsules*: Κάθε καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδης.

*Temozolomide Accord 250 mg hard capsules*: Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδης.

Τα άλλα συστατικά είναι:

περιεχόμενο καψακίου:

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

κέλυφος καψακίου:

*Temozolomide Accord 5 mg hard capsules*: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), ινδικοκαρμίνιο (E132), νερό.

*Temozolomide Accord 20 mg hard capsules*: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), νερό.

*Temozolomide Accord 100 mg hard capsules*: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κόκκινο (E172), νερό.

*Temozolomide Accord 140 mg hard capsules*: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), ινδικοκαρμίνιο (E132), νερό.

*Temozolomide Accord 180 mg hard capsules*: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E172), σιδήρου οξείδιο κόκκινο (E172), νερό.

*Temozolomide Sandoz 250 mg hard capsules*: ζελατίνη, τιτανίου διοξείδιο (E171), νερό.

μελάνι εκτύπωσης:

κόμμεα λάκκας, προπυλενογλυκόλη, σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172) και καλίου υδροξειδίου.

### **Εμφάνιση του Temozolomide Accord και περιεχόμενο της συσκευασίας**

Τα σκληρά καψάκια Temozolomide Accord των 5 mg έχουν λευκό σώμα, πράσινο πώμα και φέρουν έντυπη επιγραφή «TMZ» στο πώμα & «5» στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Τα σκληρά καψάκια Temozolomide Accord των 20 mg έχουν λευκό σώμα, κίτρινο πώμα και φέρουν έντυπη επιγραφή «TMZ» στο πώμα & «20» στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Τα σκληρά καψάκια Temozolomide Accord των 100 mg έχουν λευκό σώμα, ροζ πώμα και φέρουν έντυπη επιγραφή «TMZ» στο πώμα & «100» στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Τα σκληρά καψάκια Temozolomide Accord των 140 mg έχουν λευκό σώμα, μπλε πώμα και φέρουν έντυπη επιγραφή «TMZ» στο πώμα & «140» στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Τα σκληρά καψάκια Temozolomide Accord των 180 mg έχουν λευκό σώμα, καστανοκόκκινο πώμα και φέρουν έντυπη επιγραφή «TMZ» στο πώμα & «180» στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Τα σκληρά καψάκια Temozolomide Accord των 250 mg έχουν λευκό σώμα, λευκό πώμα και φέρουν έντυπη επιγραφή «TMZ» στο πώμα & «250» στο σώμα με μαύρο μελάνι.

Τα σκληρά καψάκια χορηγούνται σε κεχριμπαρόχρωμες γυάλινες φιάλες οι οποίες περιέχουν 5 ή 20 καψάκια.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

Τα σκληρά καψάκια χορηγούνται σε φακελίσκο που περιέχει 1 καψάκιο.

Κάθε κουτί περιέχει 5 ή 20 φακελίσκους.

Μπορεί να μη κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

## **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής**

### **Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Accord Healthcare S.L.U.  
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,  
Edifici Est 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona,  
Ισπανία

### **Παρασκευαστής**

Accord Healthcare Limited,  
Sage house, 319 Pinner Road,  
North Harrow,  
Middlesex,  
HA1 4HF,  
Ηνωμένο Βασίλειο

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50,95-200 Pabianice, Πολωνία

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον 06/2020**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.