

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 5 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 168 mg άνδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα πόμα πράσινου χρώματος και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πόμα είναι εντυπωμένο με «TMZ». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «5».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 15,8 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Hexal ενδείκνυται για τη θεραπεία των:

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temozolomide Hexal χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηγούμενης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδα (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

Φάση συγχρηγούμενης

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

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

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

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

Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^a	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	≥ 10 και $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

α: Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες 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 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού ≤ 2 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακώθηκε στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δε θα πρέπει να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες κάθε μεταγενέστερου κύκλου, εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	Παρατηρήσεις
0	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 ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$< 1,0 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	$< 50 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 3	CTC Βαθμός 4 ^β

α: Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ διακόπτεται εάν:

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

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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^2 μία φορά την ημέρα τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μία διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς, που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m^2 μία φορά την ημέρα, για 5 ημέρες εάν δεν εμφανισθεί αιματολογική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικό πληθυσμό

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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. Βάσει των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της TMZ, δεν είναι πιθανό 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

Βάσει μίας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε ασθενείς ηλικίας 19-78 ετών, η κάθαρση της TMZ δεν επηρεάζεται από την ηλικία. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών) φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

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

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

Εάν προκληθεί έμετος αφού χορηγηθεί η δόση, δε θα πρέπει να χορηγηθεί μία 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

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίησης λοιμώξεων (όπως από HBV, CMV) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

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

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκε πως διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορήγηση TMZ και RT για το σχήμα 42 ημερών (με ένα μέγιστο 49 ημερών) ανεξάρτητα από τον αριθμό των λεμφοκυττάρων. Εάν εμφανιστεί λεμφοπενία, θα πρέπει να συνεχίσουν την προφύλαξη μέχρι την υποχώρηση της λεμφοπενίας σε βαθμό ≤ 1 .

Μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP, ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα. Θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικών ηπατολόγων πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα στις ορολογικές εξετάσεις ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ενεργή νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

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

χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδα.

Κακοήθειες

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

Αντιεμετική αγωγή

Η ναυτία και ο έμετος συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ.

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

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

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

Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινοτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίνης, περιπλέκει την αξιολόγηση. Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να ικανοποιούνται οι παρακάτω εργαστηριακές παράμετροι: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. Πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος την 22η Ημέρα (21 ημέρες μετά την πρώτη δόση) ή εντός 48 ωρών από εκείνη την ημέρα και κάθε εβδομάδα μέχρις ότου ο ANC ανέλθει σε $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων σε $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν ο ANC μειωθεί σε $< 1,0 \times 10^9/l$ ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε κύκλου, ο επόμενος κύκλος θεραπείας πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 και 200 mg/m^2 . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg/m^2 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών)

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

Γυναίκες ασθενείς

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 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).

Νάτριο

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

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

Βάσει μίας ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωπεραζόνης, φαινοτοϊνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων ή φαινοβαρβιτάλης δε μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

5.3). Το Temozolomide Hexal δε θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς οι άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας οφειλόμενης σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

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

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη 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 (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

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

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

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

^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα

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

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

^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή

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

^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός

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

^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση

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

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

[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Παρατηρήθηκε μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία και θρομβοπενία), η οποία είναι γνωστή τοξικότητα περιοριστική της δόσης για τους περισσότερους κυτταροτοξικούς παράγοντες, περιλαμβανομένης της TMZ. Όταν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές και ανεπιθύμητες ενέργειες συνδυάστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης συγχροήγησης και της φάσης μονοθεραπείας, στο 8 % των ασθενών παρατηρήθηκαν 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 κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Φύλο

Σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Παρατηρήθηκαν 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 στόματος TMZ έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3-18 ετών) με υποτροπιάζον γλοιώμα εγκεφαλικού στελέχους ή υποτροπιάζον αστροκύτωμα υψηλού βαθμού, σε ένα σχήμα χορηγούμενο ημερησίως για 5 ημέρες κάθε 28 ημέρες. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η ανοχή στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδια με εκείνη στους ενήλικες. Η ασφάλεια της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

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

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m² (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργάνικη ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες), με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη τον θάνατο. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, απαιτείται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιούντες παράγοντες, κωδικός ATC: L01AX03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στην θέση O⁶ της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N⁷. Οι κυτταροτοξικές βλάβες, που αναπτύσσονται στη συνέχεια, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση της μεθύλωσης.

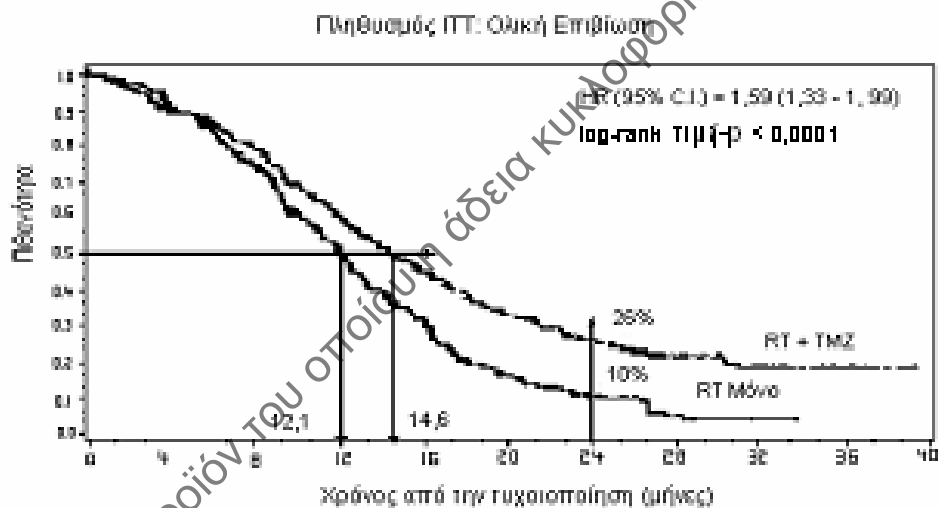
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (75 mg/m²) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη μέρα της RT μέχρι την τελευταία μέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Μετά τη φάση αυτή, χορηγήθηκε μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m²) την 1^η-5^η 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. Η προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

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



Σχήμα 1

Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

προόδου επιβίωση (PFS) που καθορίζονταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη προόδου επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική διάμεση επιβίωση 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασισμένος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ό,τι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – χ^2 p = 0,008) με διάμεση PFS 2,89 και 1,88 μήνες αντίστοιχα (log rank p = 0,0063). Η διάμεση επιβίωση ήταν 7,34 και 5,66 μήνες στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank p = 0,33). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (χ^2 p = 0,019). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS $\geq$ 80.

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

Υποτροπιάζον αναπλαστικό αστροκύτωμα

Σε μία πολυκεντρική, προοπτική μελέτη φάσης II, στην οποία αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της από στόματος χορηγούμενης TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS ήταν 5,4 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 14,6 μήνες. Το ποσοστό ανταπόκρισης, βάσει της αξιολόγησης του κεντρικού εξεταστή, ήταν 35 % (13 πλήρεις ανταποκρίσεις και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) n =162. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνια επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μίας ακτινολογικά αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από στόματος χορηγούμενη 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. Η ανοχή στην TMZ είναι παρόμοια με των ενηλίκων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

επίπεδα αποβολής ^{14}C από τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 7 ημερών μετά τη χορήγηση ήταν 0,8 %, υποδεικνύοντας πλήρη απορρόφηση.

Κατανομή

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

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

Αποβολή

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, τη νεφρική λειτουργία ή το κάπνισμα. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ένα μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιλάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικτυοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφάνιστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων ενεργειών στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, τα ευρήματα αυτά δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ό,τι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες με τη δόση μειώσεις των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι είναι ευαίσθητοι δείκτες τοξικότητας. Μία ποικιλία νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρκινωμάτων του μαστού, του κερατοακανθώματος του δέρματος και του αδενώματος των βασικών κυττάρων, παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές

δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Άνυδρη λακτόζη

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α

Τρυγικό οξύ

Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Ινδικοκαρμίνιο (E 132)

Ύδωρ

Μελάνη εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας

Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Υδροξείδιο του καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται από την υγρασία.

Φακελλίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη

Τύπου III κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, η οποία περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια.

Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.

Το κουτί περιέχει 1 φιάλη.

Πολυσυσκευασία (Φιάλες)

Πολυσυσκευασία που περιέχει 20 σκληρά καψάκια (4 συσκευασίες με 5 σκληρά καψάκια σε τύπου ΙΙΙ κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου. Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.)

Φακελλίσκος

Φακελλίσκος από πολυεστέρα/αλουμίνιο/πολυαιθυλένιο (PET/alu/PE).

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.

Συσκευασία με 5 ή 20 σκληρά καψάκια σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, πρέπει να αποφευχθεί η επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα, τη βλεννογόνο μεμβράνη ή τα μάτια. Εάν το Temozolomide Hexal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τη βλεννογόνο, θα πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002
EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026
EU/1/10/616/037

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{MM/EEEE}

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 20 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 14,6 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα πόμα κίτρινου χρώματος και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πόμα είναι εντυπωμένο με «TMZ». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «20».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 11,4 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Hexal ενδείκνυται για τη θεραπεία των:

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

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

Φάση συγχρηστήγησης

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

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

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

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

Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^a	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	≥ 10 και $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

α: Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες 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 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες, ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού ≤ 2 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακώθηκε στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δε θα πρέπει να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες κάθε μεταγενέστερου κύκλου, εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	Παρατηρήσεις
	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 ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$< 1,0 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	$< 50 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 3	CTC Βαθμός 4 ^β

α: Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ διακόπτεται εάν:

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

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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^2 μία φορά την ημέρα τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μία διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς, που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m^2 μία φορά την ημέρα, για 5 ημέρες εάν δεν εμφανισθεί αιματολογική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικόί πληθυσμοί

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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. Βάσει των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της TMZ, δεν είναι πιθανό 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

Βάσει μίας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε ασθενείς ηλικίας 19-78 ετών, η κάθαρση της TMZ δεν επηρεάζεται από την ηλικία. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών) φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

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

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

Εάν προκληθεί έμετος αφού χορηγηθεί η δόση, δε θα πρέπει να χορηγηθεί μία 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

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίησης λοιμώξεων (όπως από HBV, CMV) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

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

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκε πως διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορήγηση TMZ και RT για το σχήμα 42 ημερών (με ένα μέγιστο 49 ημερών) ανεξάρτητα από τον αριθμό των λεμφοκυττάρων. Εάν εμφανιστεί λεμφοπενία, θα πρέπει να συνεχίσουν την προφύλαξη μέχρι την υποχώρηση της λεμφοπενίας σε βαθμό ≤ 1 .

Μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP, ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα. Θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικών ηπατολόγων πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα στις ορολογικές εξετάσεις ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ενεργή νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

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

χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδα.

Κακοήθειες

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

Αντιεμετική αγωγή

Η ναυτία και ο έμετος συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ.

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

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

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

Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινοτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίνης, περιπλέκει την αξιολόγηση. Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να ικανοποιούνται οι παρακάτω εργαστηριακές παράμετροι: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. Πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος την 22η Ημέρα (21 ημέρες μετά την πρώτη δόση) ή εντός 48 ωρών από εκείνη την ημέρα και κάθε εβδομάδα μέχρις ότου ο ANC ανέλθει σε $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων σε $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν ο ANC μειωθεί σε $< 1,0 \times 10^9/l$ ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε κύκλου, ο επόμενος κύκλος θεραπείας πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 και 200 mg/m^2 . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg/m^2 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών)

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

Γυναίκες ασθενείς

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 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).

Νάτριο

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

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

Βάσει μίας ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωραζόνης, φαινοτοϊνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων ή φαινοβαρβιτάλης δε μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

5.3). Το Temozolomide Hexal δε θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς οι άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας οφειλόμενης σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

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

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη 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 (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

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

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

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

^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα

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

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

^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή

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

^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός

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

^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση

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

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

[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Παρατηρήθηκε μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία και θρομβοπενία), η οποία είναι γνωστή τοξικότητα περιοριστική της δόσης για τους περισσότερους κυτταροτοξικούς παράγοντες, περιλαμβανομένης της TMZ. Όταν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές και ανεπιθύμητες ενέργειες συνδυάστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης συγχροήγησης και της φάσης μονοθεραπείας, στο 8 % των ασθενών παρατηρήθηκαν 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 κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Φύλο

Σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Παρατηρήθηκαν 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 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 υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m² (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργάνική ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες), με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη τον θάνατο. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, απαιτείται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιούντες παράγοντες, κωδικός ATC: L01AX03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στην θέση O⁶ της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N⁷. Οι κυτταροτοξικές βλάβες, που αναπτύσσονται στη συνέχεια, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση της μεθύλωσης.

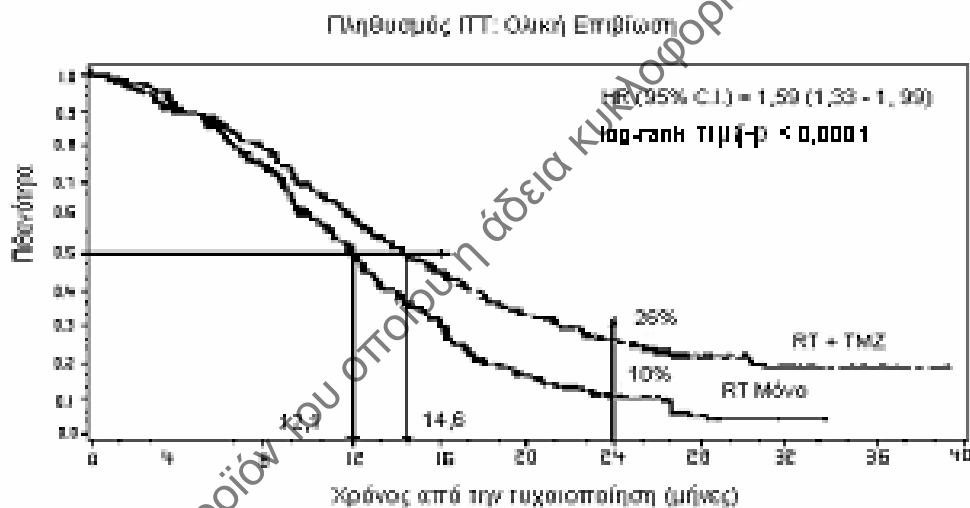
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (75 mg/m²) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη μέρα της RT μέχρι την τελευταία μέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Μετά τη φάση αυτή, χορηγήθηκε μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m²) την 1^η-5^η 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. Η προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

Η σχέση κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33-1,90) με log-rank $p < 0,0001$ υπέρ του σκέλους της TMZ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + TMZ. Η προσθήκη της συγχρηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT μόνο (Σχήμα 1).



Σχήμα 1

Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

προόδου επιβίωση (PFS) που καθορίζονταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη προόδου επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική διάμεση επιβίωση 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασισμένος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ό,τι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – χ^2 p = 0,008) με διάμεση PFS 2,89 και 1,88 μήνες αντίστοιχα (log rank p = 0,0063). Η διάμεση επιβίωση ήταν 7,34 και 5,66 μήνες στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank p = 0,33). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (χ^2 p = 0,019). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS $\geq$ 80.

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

Υποτροπιάζον αναπλαστικό αστροκύτωμα

Σε μία πολυκεντρική, προοπτική μελέτη φάσης II, στην οποία αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της από στόματος χορηγούμενης TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS ήταν 5,4 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 14,6 μήνες. Το ποσοστό ανταπόκρισης, βάσει της αξιολόγησης του κεντρικού εξεταστή, ήταν 35 % (13 πλήρεις ανταποκρίσεις και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) n=162. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνια επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μίας ακτινολογικά αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από στόματος χορηγούμενη 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. Η ανοχή στην TMZ είναι παρόμοια με των ενηλίκων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Η TMZ υδρολύεται αυτόματα σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυτόματα σε 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), ένα γνωστό ενδιάμεσο στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του πυρινητικού οξέος και στη μεθυλδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι το ενεργό αλκυλιωτικό συστατικό. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται αρχικά στην αλκυλίωση του DNA κυρίως στις θέσεις O⁶ και N⁷ της γουανίνης. Σχετικά με την AUC της TMZ, η έκθεση σε MTIC και AIC είναι ~ 2,4 % και 23 %, αντίστοιχα. *In vivo*, ο t_{1/2} του MTIC ήταν παρόμοιος με αυτόν του TMZ, 1,8 ώρες.

Απορρόφηση

Μετά τη χορήγηση από το στόμα σε ενήλικες ασθενείς, η TMZ απορροφάται ταχέως και η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται γρήγορα, μόλις 20 λεπτά της ώρας μετά τη χορήγηση (μέσος χρόνος μεταξύ 0,5 και 1,5 ώρας). Μετά την από στόματος χορήγηση επισημασμένης με ¹⁴C TMZ, τα μέσα

επίπεδα αποβολής ^{14}C από τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 7 ημερών μετά τη χορήγηση ήταν 0,8 %, υποδεικνύοντας πλήρη απορρόφηση.

Κατανομή

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

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

Αποβολή

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, τη νεφρική λειτουργία ή το κάπνισμα. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ένα μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιλάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικτυοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφάνιστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων ενεργειών στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, τα ευρήματα αυτά δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ό,τι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες με τη δόση μειώσεις των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι είναι ευαίσθητοι δείκτες τοξικότητας. Μία ποικιλία νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρκινωμάτων του μαστού, του κερατοακανθώματος του δέρματος και του αδενώματος των βασικών κυττάρων, παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές

δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Άνδρη λακτόζη

Κολλοειδές άνδρο οξείδιο του πυριτίου

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α

Τρυγικό οξύ

Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Υδωρ

Μελάνη εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας

Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Υδροξείδιο του καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται από την υγρασία.

Φακελλίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη

Τύπου III κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, η οποία περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια.

Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.

Το κουτί περιέχει 1 φιάλη.

Πολυσυσκευασία (Φιάλες)

Πολυσυσκευασία που περιέχει 20 σκληρά καψάκια (4 συσκευασίες με 5 σκληρά καψάκια σε τύπου ΙΙΙ κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου. Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.)

Φακελλίσκος

Φακελλίσκος από πολυεστέρα/αλουμίνιο/πολυαιθυλένιο (PET/alu/PE).

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.

Συσκευασία με 5 ή 20 σκληρά καψάκια σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, πρέπει να αποφεύγεται η επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα, τη βλεννογόνο μεμβράνη ή τα μάτια. Εάν το Temozolomide Hexal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τη βλεννογόνο, θα πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/005
EU/1/10/616/006
EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028
EU/1/10/616/038

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{HH/MM/YYYY}

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 100 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 73 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα πόμα ροζ χρώματος και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πόμα είναι εντυπωμένο με «TMZ». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «100».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 15,8 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Hexal ενδείκνυται για τη θεραπεία των:

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temozolomide Hexal χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηγούμενης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδα (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

Φάση συγχρηγούμενης

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

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

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

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

Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^a	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	≥ 10 και $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

α: Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες 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 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού ≤ 2 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακώθηκε στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δε θα πρέπει να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες κάθε μεταγενέστερου κύκλου, εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	Παρατηρήσεις
	100	Μείωση λόγω προγενέστερης τοξικότητας
0	150	Δόση κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1
1	200	Δόση κατά τη διάρκεια των Κύκλων 2-6 σε απουσία τοξικότητας

<i>Πίνακας 3. Μείωση ή τερματισμός της δόσης της TMZ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας</i>		
Τοξικότητα	Μείωση TMZ κατά 1 δοσολογικό επίπεδο ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	< 50 x 10 ⁹ /l	Βλ. υποσημείωση β
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 3	CTC Βαθμός 4 ^β

α: Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ διακόπτεται εάν:

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

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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/m² μία φορά την ημέρα τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μία διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς, που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m² μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m² μία φορά την ημέρα, για 5 ημέρες εάν δεν εμφανισθεί αιματολογική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικό πληθυσμό

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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. Βάσει των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της TMZ, δεν είναι πιθανό 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

Βάσει μίας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε ασθενείς ηλικίας 19-78 ετών, η κάθαρση της TMZ δεν επηρεάζεται από την ηλικία. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών) φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

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

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

Εάν προκληθεί έμετος αφού χορηγηθεί η δόση, δε θα πρέπει να χορηγηθεί μία 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

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίησης λοιμώξεων (όπως από HBV, CMV) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

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

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκε πως διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορήγηση TMZ και RT για το σχήμα 42 ημερών (με ένα μέγιστο 49 ημερών) ανεξάρτητα από τον αριθμό των λεμφοκυττάρων. Εάν εμφανιστεί λεμφοπενία, θα πρέπει να συνεχίσουν την προφύλαξη μέχρι την υποχώρηση της λεμφοπενίας σε βαθμό ≤ 1 .

Μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP, ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα. Θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικών ηπατολόγων πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα στις ορολογικές εξετάσεις ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ενεργή νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

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

χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδα.

Κακοήθειες

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

Αντιεμετική αγωγή

Η ναυτία και ο έμετος συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ.

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

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

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

Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινοτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίνης, περιπλέκει την αξιολόγηση. Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να ικανοποιούνται οι παρακάτω εργαστηριακές παράμετροι: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. Πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος την 22η Ημέρα (21 ημέρες μετά την πρώτη δόση) ή εντός 48 ωρών από εκείνη την ημέρα και κάθε εβδομάδα μέχρις ότου ο ANC ανέλθει σε $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων σε $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν ο ANC μειωθεί σε $< 1,0 \times 10^9/l$ ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε κύκλου, ο επόμενος κύκλος θεραπείας πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 και 200 mg/m^2 . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg/m^2 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών)

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

Γυναίκες ασθενείς

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 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).

Νάτριο

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

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

Βάσει μίας ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωπεραζόνης, φαινοτοϊνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων ή φαινοβαρβιτάλης δε μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

5.3). Το Temozolomide Hexal δε θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς οι άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας οφειλόμενης σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

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

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη 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 (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

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

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

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

^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα

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

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

^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή

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

^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός

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

^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση

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

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

[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Παρατηρήθηκε μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία και θρομβοπενία), η οποία είναι γνωστή τοξικότητα περιοριστική της δόσης για τους περισσότερους κυτταροτοξικούς παράγοντες, περιλαμβανομένης της TMZ. Όταν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές και ανεπιθύμητες ενέργειες συνδυάστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης συγχροήγησης και της φάσης μονοθεραπείας, στο 8 % των ασθενών παρατηρήθηκαν 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 κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Φύλο

Σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Παρατηρήθηκαν 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 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 υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m² (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργάνικη ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες), με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη τον θάνατο. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, απαιτείται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιούντες παράγοντες, κωδικός ATC: L01AX03.

Μηχανισμός δράσης

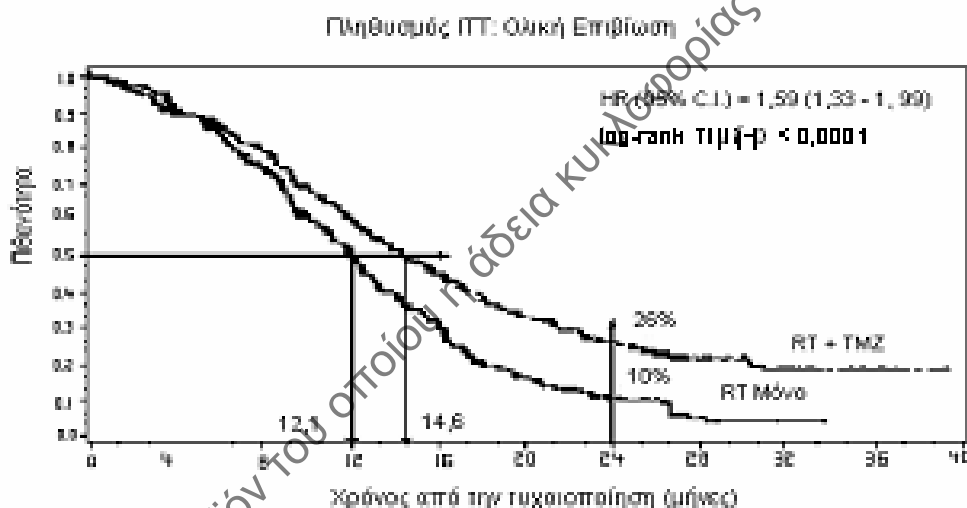
Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στη θέση O⁶ της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N⁷. Οι κυτταροτοξικές βλάβες, που αναπτύσσονται στη συνέχεια, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση της μεθύλωσης.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχωρηγούμενη TMZ (75 mg/m²) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη μέρα της RT μέχρι την τελευταία μέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Μετά τη φάση αυτή, χορηγήθηκε μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m²) την 1^η-5^η 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. Η προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

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



Σχήμα 1

Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

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

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ό,τι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – χ^2 $p = 0,008$) με διάμεση PFS 2,89 και 1,88 μήνες αντίστοιχα (log rank $p = 0,0063$). Η διάμεση επιβίωση ήταν 7,34 και 5,66 μήνες στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank $p = 0,33$). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (χ^2 $p = 0,019$). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν $KPS \geq 80$.

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

Υποτροπιάζον αναπλαστικό αστροκύτωμα

Σε μία πολυκεντρική, προοπτική μελέτη φάσης II, στην οποία αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της από στόματος χορηγούμενης TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS ήταν 5,4 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 14,6 μήνες. Το ποσοστό ανταπόκρισης, βάσει της αξιολόγησης του κεντρικού εξεταστή, ήταν 35 % (13 πλήρεις ανταποκρίσεις και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) $n=162$. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνια επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μίας ακτινολογικώς αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από στόματος χορηγούμενη 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. Η ανοχή στην TMZ είναι παρόμοια με των ενηλίκων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

υποδεικνύοντας πλήρη απορρόφηση.

Κατανομή

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

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

Αποβολή

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

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, τη νεφρική λειτουργία ή το κάπνισμα. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ένα μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιελάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφάνιστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων ενεργειών στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, τα ευρήματα αυτά δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ό,τι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες με τη δόση μειώσεις των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι είναι ευαίσθητοι δείκτες τοξικότητας. Μία ποικιλία νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρκινωμάτων του μαστού, του κερατοακανθώματος του δέρματος και του αδενώματος των βασικών κυττάρων, παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης.

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

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Ανυδρη λακτόζη
Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου
Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α
Τρυγικό οξύ
Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη
Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)
Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Ύδωρ

Μελάνη εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας
Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172)
Υδροξείδιο του καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.
Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται από την υγρασία.

Φακελλίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη

Τύπου III κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, η οποία περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια.
Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.
Το κουτί περιέχει 1 φιάλη.

Πολυσυσκευασία (Φιάλες)

Πολυσυσκευασία που περιέχει 20 σκληρά καψάκια (4 συσκευασίες με 5 σκληρά καψάκια σε τύπου III κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου. Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.)

Φακελλίσκος

Φακελλίσκος από πολυεστέρα/αλουμίνιο/πολυαιθυλένιο (PET/alu/PE).

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.

Συσκευασία με 5 ή 20 σκληρά καψάκια σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, πρέπει να αποφεύγεται η επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα, τη βλεννογόνο μεμβράνη ή τα μάτια. Εάν το Temozolomide Hexal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τη βλεννογόνο, θα πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/009
EU/1/10/616/010
EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030
EU/1/10/616/039

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{HH/MM/YYYY}

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 140 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 102,2 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα διαφανές πώμα μπλε χρώματος και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πώμα είναι εντυπωμένο με «TMZ». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «140».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 19,3 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Hexal ενδείκνυται για τη θεραπεία των:

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Το Temozolomide Hexal χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχρηστήγησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδα (TMZ) (φάση μονοθεραπείας).

Φάση συγχρηστήγησης

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

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

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

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

Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^a	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	≥ 10 και $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

α: Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες 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 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού ≤ 2 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακώθηκε στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δε θα πρέπει να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες κάθε μεταγενέστερου κύκλου, εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	Παρατηρήσεις
	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 ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$< 1,0 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	$< 50 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 3	CTC Βαθμός 4 ^β

α: Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ διακόπτεται εάν:

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

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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^2 μία φορά την ημέρα τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μία διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς, που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m^2 μία φορά την ημέρα, για 5 ημέρες εάν δεν εμφανισθεί αιματολογική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικό πληθυσμό

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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. Βάσει των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της TMZ, δεν είναι πιθανό 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

Βάσει μίας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε ασθενείς ηλικίας 19-78 ετών, η κάθαρση της TMZ δεν επηρεάζεται από την ηλικία. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών) φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

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

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

Εάν προκληθεί έμετος αφού χορηγηθεί η δόση, δε θα πρέπει να χορηγηθεί μία 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

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίησης λοιμώξεων (όπως από HBV, CMV) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

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

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκε πως διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορήγηση TMZ και RT για το σχήμα 42 ημερών (με ένα μέγιστο 49 ημερών) ανεξάρτητα από τον αριθμό των λεμφοκυττάρων. Εάν εμφανιστεί λεμφοπενία, θα πρέπει να συνεχίσουν την προφύλαξη μέχρι την υποχώρηση της λεμφοπενίας σε βαθμό ≤ 1 .

Μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP, ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα. Θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικών ηπατολόγων πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα στις ορολογικές εξετάσεις ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ενεργή νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

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

χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδα.

Κακοήθειες

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

Αντιεμετική αγωγή

Η ναυτία και ο έμετος συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ.

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

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

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

Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινοτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίνης, περιπλέκει την αξιολόγηση. Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να ικανοποιούνται οι παρακάτω εργαστηριακές παράμετροι: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. Πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος την 22η Ημέρα (21 ημέρες μετά την πρώτη δόση) ή εντός 48 ωρών από εκείνη την ημέρα και κάθε εβδομάδα μέχρις ότου ο ANC ανέλθει σε $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων σε $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν ο ANC μειωθεί σε $< 1,0 \times 10^9/l$ ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε κύκλου, ο επόμενος κύκλος θεραπείας πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 και 200 mg/m^2 . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg/m^2 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών)

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

Γυναίκες ασθενείς

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 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).

Νάτριο

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

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

Βάσει μίας ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωρεραζόνης, φαινοτοϊνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων ή φαινοβαρβιτάλης δε μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

5.3). Το Temozolomide Hexal δε θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς οι άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας οφειλόμενης σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

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

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη 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 (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

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

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

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

^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα

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

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

^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή

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

^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός

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

^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση

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

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

[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Παρατηρήθηκε μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία και θρομβοπενία), η οποία είναι γνωστή τοξικότητα περιοριστική της δόσης για τους περισσότερους κυτταροτοξικούς παράγοντες, περιλαμβανομένης της TMZ. Όταν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές και ανεπιθύμητες ενέργειες συνδυάστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης συγχροήγησης και της φάσης μονοθεραπείας, στο 8 % των ασθενών παρατηρήθηκαν 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 κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Φύλο

Σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Παρατηρήθηκαν 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 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 υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m² (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργάνικη ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες), με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη τον θάνατο. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, απαιτείται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιούντες παράγοντες, κωδικός ATC: L01AX03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στη θέση O⁶ της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N⁷. Οι κυτταροτοξικές βλάβες, που αναπτύσσονται στη συνέχεια, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση της μεθύλωσης.

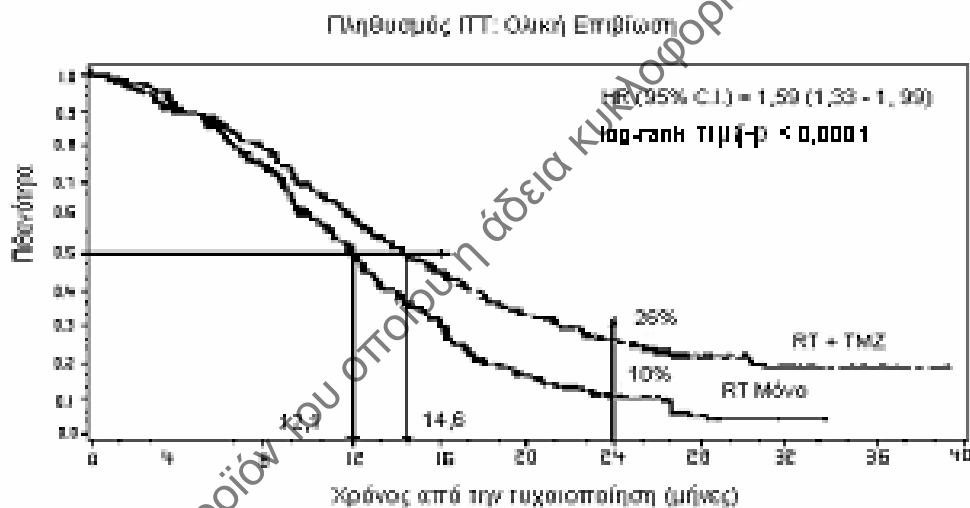
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (75 mg/m²) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη μέρα της RT μέχρι την τελευταία μέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Μετά τη φάση αυτή, χορηγήθηκε μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m²) την 1^η-5^η 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. Η προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

Η σχέση κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33-1,90 με log-rank $p < 0,0001$ υπέρ του σκέλους της TMZ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + TMZ. Η προσθήκη της συγχρηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT μόνο (Σχήμα 1).



Σχήμα 1

Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

προόδου επιβίωση (PFS) που καθορίζονταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη προόδου επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική διάμεση επιβίωση 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασιζόμενος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ό,τι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – χ^2 $p = 0,008$) με διάμεση PFS 2,89 και 1,88 μήνες αντίστοιχα (log rank $p = 0,0063$). Η διάμεση επιβίωση ήταν 7,34 και 5,66 μήνες στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank $p = 0,33$). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (χ^2 $p = 0,019$). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS ≥ 80 .

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

Υποτροπιάζον αναπλαστικό αστροκύτωμα

Σε μία πολυκεντρική, προοπτική μελέτη φάσης II, στην οποία αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της από στόματος χορηγούμενης TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS ήταν 5,4 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 14,6 μήνες. Το ποσοστό ανταπόκρισης, βάσει της αξιολόγησης του κεντρικού εξεταστή, ήταν 35 % (13 πλήρεις ανταποκρίσεις και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) $n=162$. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνια επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μίας ακτινολογικά αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από στόματος χορηγούμενη 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. Η ανοχή στην TMZ είναι παρόμοια με των ενηλίκων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

επίπεδα αποβολής ^{14}C από τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 7 ημερών μετά τη χορήγηση ήταν 0,8 %, υποδεικνύοντας πλήρη απορρόφηση.

Κατανομή

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

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

Αποβολή

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

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

Ειδικό πληθυσμό

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, τη νεφρική λειτουργία ή το κάπνισμα. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ένα μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιλάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικτυοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφάνιστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων ενεργειών στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, τα ευρήματα αυτά δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ό,τι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες με τη δόση μειώσεις των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι είναι ευαίσθητοι δείκτες τοξικότητας. Μία ποικιλία νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρκινωμάτων του μαστού, του κερατοακανθώματος του δέρματος και του αδενώματος των βασικών κυττάρων, παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές

δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Άνδρη λακτόζη

Κολλοειδές άνδρο οξείδιο του πυριτίου

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α

Τρυγικό οξύ

Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Ινδικοκαρμίνιο (E 132)

Υδωρ

Μελάνη εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας

Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Υδροξείδιο του καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται από την υγρασία.

Φακελλίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη

Τύπου III κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, η οποία περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια.

Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.

Το κουτί περιέχει 1 φιάλη.

Πολυσυσκευασία (Φιάλες)

Πολυσυσκευασία που περιέχει 20 σκληρά καψάκια (4 συσκευασίες με 5 σκληρά καψάκια σε τύπου ΙΙΙ κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου. Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.)

Φακελλίσκος

Φακελλίσκος από πολυεστέρα/αλουμίνιο/πολυαιθυλένιο (PET/alu/PE).

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.

Συσκευασία με 5 ή 20 σκληρά καψάκια σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, πρέπει να αποφεύγεται η επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα, τη βλεννογόνο μεμβράνη ή τα μάτια. Εάν το Temozolomide Hexal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τη βλεννογόνο, θα πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/013
EU/1/10/616/014
EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032
EU/1/10/616/040

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{HH/MM/YYYY}

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

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 180 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδης.

Εκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 131,4 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα πόμα καστανέρυθρου χρώματος και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πόμα είναι εντυπωμένο με «TMZ». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «180».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 19,3 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Hexal ενδείκνυται για τη θεραπεία των:

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

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

Φάση συγχρηόρησης

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

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

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

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

Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^a	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	≥ 10 και $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

α: Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες 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 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού ≤ 2 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακώθηκε στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δε θα πρέπει να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες κάθε μεταγενέστερου κύκλου, εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	Παρατηρήσεις
0	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 ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$< 1,0 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	$< 50 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 3	CTC Βαθμός 4 ^β

α: Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ διακόπτεται εάν:

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

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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^2 μία φορά την ημέρα τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μία διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς, που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m^2 μία φορά την ημέρα, για 5 ημέρες εάν δεν εμφανισθεί αιματολογική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικό πληθυσμό

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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. Βάσει των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της TMZ, δεν είναι πιθανό 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

Βάσει μίας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε ασθενείς ηλικίας 19-78 ετών, η κάθαρση της TMZ δεν επηρεάζεται από την ηλικία. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών) φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

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

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

Εάν προκληθεί έμετος αφού χορηγηθεί η δόση, δε θα πρέπει να χορηγηθεί μία 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

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίησης λοιμώξεων (όπως από HBV, CMV) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

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

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκε πως διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορήγηση TMZ και RT για το σχήμα 42 ημερών (με ένα μέγιστο 49 ημερών) ανεξάρτητα από τον αριθμό των λεμφοκυττάρων. Εάν εμφανιστεί λεμφοπενία, θα πρέπει να συνεχίσουν την προφύλαξη μέχρι την υποχώρηση της λεμφοπενίας σε βαθμό ≤ 1 .

Μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP, ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα. Θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικών ηπατολόγων πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα στις ορολογικές εξετάσεις ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ενεργή νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

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

χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδα.

Κακοήθειες

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

Αντιεμετική αγωγή

Η ναυτία και ο έμετος συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ.

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

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

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

Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινοτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίνης, περιπλέκει την αξιολόγηση. Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να ικανοποιούνται οι παρακάτω εργαστηριακές παράμετροι: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. Πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος την 22η Ημέρα (21 ημέρες μετά την πρώτη δόση) ή εντός 48 ωρών από εκείνη την ημέρα και κάθε εβδομάδα μέχρις ότου ο ANC ανέλθει σε $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων σε $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν ο ANC μειωθεί σε $< 1,0 \times 10^9/l$ ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε κύκλου, ο επόμενος κύκλος θεραπείας πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 και 200 mg/m^2 . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg/m^2 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών)

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

Γυναίκες ασθενείς

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 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).

Νάτριο

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

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

Βάσει μίας ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωπεραζόνης, φαινοτοϊνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων ή φαινοβαρβιτάλης δε μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

5.3). Το Temozolomide Hexal δε θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς οι άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας οφειλόμενης σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

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

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη 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 (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

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

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

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

^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα

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

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

^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή

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

^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός

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

^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση

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

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

[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Παρατηρήθηκε μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία και θρομβοπενία), η οποία είναι γνωστή τοξικότητα περιοριστική της δόσης για τους περισσότερους κυτταροτοξικούς παράγοντες, περιλαμβανομένης της TMZ. Όταν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές και ανεπιθύμητες ενέργειες συνδυάστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης συγχροήγησης και της φάσης μονοθεραπείας, στο 8 % των ασθενών παρατηρήθηκαν 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 κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Φύλο

Σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Παρατηρήθηκαν 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 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 υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m² (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δοσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργάνική ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες), με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη τον θάνατο. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, απαιτείται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιούντες παράγοντες, κωδικός ATC: L01AX03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στη θέση O⁶ της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N⁷. Οι κυτταροτοξικές βλάβες, που αναπτύσσονται στη συνέχεια, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση της μεθύλωσης.

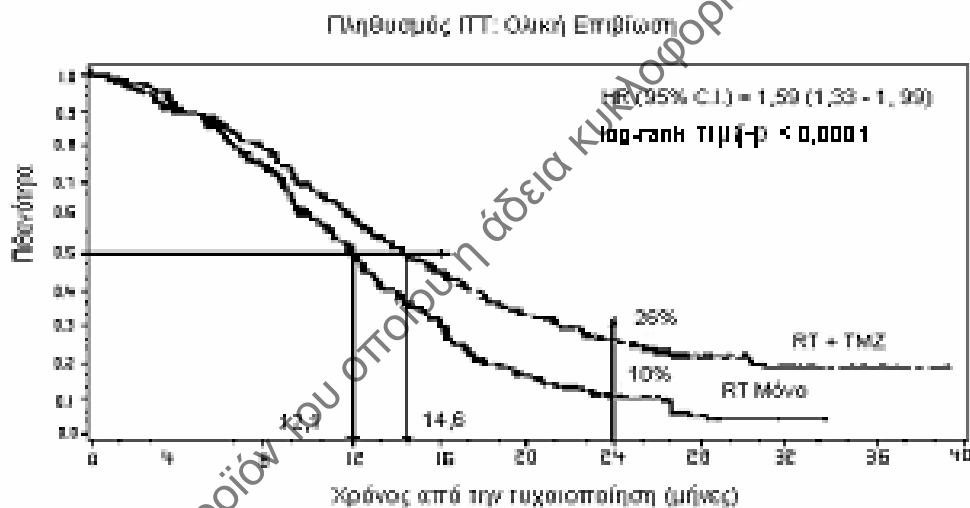
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (75 mg/m²) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη μέρα της RT μέχρι την τελευταία μέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Μετά τη φάση αυτή, χορηγήθηκε μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m²) την 1^η-5^η 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. Η προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

Η σχέση κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33-1,90 με log-rank $p < 0,0001$ υπέρ του σκέλους της TMZ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + TMZ. Η προσθήκη της συγχρηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT μόνο (Σχήμα 1).



Σχήμα 1

Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

προόδου επιβίωση (PFS) που καθορίζονταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη προόδου επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική διάμεση επιβίωση 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασισμένος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ό,τι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – χ^2 $p = 0,008$) με διάμεση PFS 2,89 και 1,88 μήνες αντίστοιχα (log rank $p = 0,0063$). Η διάμεση επιβίωση ήταν 7,34 και 5,66 μήνες στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank $p = 0,33$). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (χ^2 $p = 0,019$). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS ≥ 80 .

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

Υποτροπιάζον αναπλαστικό αστροκύτωμα

Σε μία πολυκεντρική, προοπτική μελέτη φάσης II, στην οποία αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της από στόματος χορηγούμενης TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS ήταν 5,4 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 14,6 μήνες. Το ποσοστό ανταπόκρισης, βάσει της αξιολόγησης του κεντρικού εξεταστή, ήταν 35 % (13 πλήρεις ανταποκρίσεις και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) $n=162$. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνια επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μίας ακτινολογικά αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από στόματος χορηγούμενη 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. Η ανοχή στην TMZ είναι παρόμοια με των ενηλίκων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

επίπεδα αποβολής ^{14}C από τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 7 ημερών μετά τη χορήγηση ήταν 0,8 %, υποδεικνύοντας πλήρη απορρόφηση.

Κατανομή

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

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

Αποβολή

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

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

Ειδικό πληθυσμό

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, τη νεφρική λειτουργία ή το κάπνισμα. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ένα μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιλάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδικτυοκυτταρικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφάνιστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων ενεργειών στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, τα ευρήματα αυτά δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ό,τι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες με τη δόση μειώσεις των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι είναι ευαίσθητοι δείκτες τοξικότητας. Μία ποικιλία νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρκινωμάτων του μαστού, του κερατοακανθώματος του δέρματος και του αδενώματος των βασικών κυττάρων, παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές

δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Άνδρη λακτόζη

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α

Τρυγικό οξύ

Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Υδωρ

Μελάνη εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας

Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Υδροξείδιο του καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται από την υγρασία.

Φακελλίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη

Τύπου III κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, η οποία περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια.

Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.

Το κουτί περιέχει 1 φιάλη.

Πολυσυσκευασία (Φιάλες)

Πολυσυσκευασία που περιέχει 20 σκληρά καψάκια (4 συσκευασίες με 5 σκληρά καψάκια σε τύπου III κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου. Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.)

Φακελλίσκος

Φακελλίσκος από πολυεστέρα/αλουμίνιο/πολυαιθυλένιο (PET/alu/PE).

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.

Συσκευασία με 5 ή 20 σκληρά καψάκια σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, πρέπει να αποφευχθεί η επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα, τη βλεννογόνο μεμβράνη ή τα μάτια. Εάν το Temozolomide Hexal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τη βλεννογόνο, θα πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/017
EU/1/10/616/018
EU/1/10/616/033
EU/1/10/616/034
EU/1/10/616/041

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{HH/MM/YYYY}

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

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 250 mg σκληρά καψάκια

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδης.

Έκδοχο με γνωστή δράση:

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 182,5 mg άνυδρης λακτόζης.

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Σκληρό καψάκιο (καψάκιο).

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα πόμα λευκού χρώματος και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πόμα είναι εντυπωμένο με «TMZ». Το σώμα είναι εντυπωμένο με «250».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 21,4 mm.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Temozolomide Hexal ενδείκνυται για τη θεραπεία των:

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

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

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

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

Δοσολογία

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

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

Φάση συγχρηστήγησης

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

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

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

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

Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης TMZ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και TMZ		
Τοξικότητα	Διακοπή TMZ ^a	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$\geq 0,5$ και $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Αριθμός αιμοπεταλίων	≥ 10 και $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 2	CTC Βαθμός 3 ή 4

α: Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες 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 mg/m^2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση κλιμακώνεται στα 200 mg/m^2 αν τα CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού ≤ 2 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν η δόση δεν κλιμακώθηκε στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δε θα πρέπει να γίνει σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m^2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες κάθε μεταγενέστερου κύκλου, εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις και τερματισμοί της δόσης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

Πίνακας 2. Δοσολογικά επίπεδα της TMZ για μονοθεραπεία		
Δοσολογικό επίπεδο	Δόση TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ημέρα}$)	Παρατηρήσεις
	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 ^α	Τερματισμός TMZ
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων	$< 1,0 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
Αριθμός αιμοπεταλίων	$< 50 \times 10^9/l$	Βλ. υποσημείωση β
CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)	CTC Βαθμός 3	CTC Βαθμός 4 ^β

α: Τα δοσολογικά επίπεδα TMZ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η TMZ διακόπτεται εάν:

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

Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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^2 μία φορά την ημέρα τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μία διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς, που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m^2 μία φορά την ημέρα και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m^2 μία φορά την ημέρα, για 5 ημέρες εάν δεν εμφανισθεί αιματολογική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

Ειδικό πληθυσμό

Παιδιατρικός πληθυσμός

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η TMZ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες 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. Βάσει των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της TMZ, δεν είναι πιθανό 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

Βάσει μίας πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής ανάλυσης σε ασθενείς ηλικίας 19-78 ετών, η κάθαρση της TMZ δεν επηρεάζεται από την ηλικία. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών) φαίνεται να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

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

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

Εάν προκληθεί έμετος αφού χορηγηθεί η δόση, δε θα πρέπει να χορηγηθεί μία 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

Έχουν παρατηρηθεί περιστατικά ευκαιριακών λοιμώξεων (όπως πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*) και επανενεργοποίησης λοιμώξεων (όπως από HBV, CMV) κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TMZ (βλ. παράγραφο 4.8).

Ερπητική μηνιγγοεγκεφαλίτιδα

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

Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii*

Ασθενείς που έλαβαν συγχορήγηση TMZ και RT σε μία πιλοτική δοκιμή για το παρατεταμένο πρόγραμμα 42 ημερών φάνηκε πως διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Συνεπώς, απαιτείται προφύλαξη ενάντια στην PCP για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συγχορήγηση TMZ και RT για το σχήμα 42 ημερών (με ένα μέγιστο 49 ημερών) ανεξάρτητα από τον αριθμό των λεμφοκυττάρων. Εάν εμφανιστεί λεμφοπενία, θα πρέπει να συνεχίσουν την προφύλαξη μέχρι την υποχώρηση της λεμφοπενίας σε βαθμό ≤ 1 .

Μπορεί να παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης της PCP όταν η TMZ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν TMZ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP, ανεξάρτητα από το σχήμα. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις θανατηφόρας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν TMZ, ιδιαίτερα σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη ή άλλα στεροειδή.

HBV

Έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας που οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), τα οποία σε ορισμένες περιπτώσεις ήταν θανατηφόρα. Θα πρέπει να ζητείται η συμβουλή ειδικών ηπατολόγων πριν από την έναρξη θεραπείας σε ασθενείς με θετικό αποτέλεσμα στις ορολογικές εξετάσεις ηπατίτιδας Β (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με ενεργή νόσο). Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται κατάλληλα.

Ηπατοτοξικότητα

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

χορήγησης τεμοζολομίδης, συμπεριλαμβανομένης της πιθανότητας για θανατηφόρα ηπατική ανεπάρκεια. Για ασθενείς σε θεραπευτικό κύκλο 42 ημερών, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται στο μέσο αυτού του κύκλου. Για όλους τους ασθενείς, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να ελέγχονται μετά από κάθε θεραπευτικό κύκλο. Για ασθενείς με σημαντικές διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, οι γιατροί θα πρέπει να αξιολογούν τον λόγο οφέλους/κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας. Ηπατοτοξικότητα μπορεί να εμφανιστεί αρκετές εβδομάδες ή περισσότερο μετά την τελευταία θεραπεία με τεμοζολομίδα.

Κακοήθειες

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

Αντιεμετική αγωγή

Η ναυτία και ο έμετος συσχετίζονται πολύ συχνά με την TMZ.

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

Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

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

Ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινοτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίνης, περιπλέκει την αξιολόγηση. Πριν από τη χορήγηση, πρέπει να ικανοποιούνται οι παρακάτω εργαστηριακές παράμετροι: ANC $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και αριθμός αιμοπεταλίων $\geq 100 \times 10^9/l$. Πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος την 22η Ημέρα (21 ημέρες μετά την πρώτη δόση) ή εντός 48 ωρών από εκείνη την ημέρα και κάθε εβδομάδα μέχρις ότου ο ANC ανέλθει σε $\geq 1,5 \times 10^9/l$ και ο αριθμός αιμοπεταλίων σε $\geq 100 \times 10^9/l$. Εάν ο ANC μειωθεί σε $< 1,0 \times 10^9/l$ ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι $< 50 \times 10^9/l$ κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε κύκλου, ο επόμενος κύκλος θεραπείας πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 και 200 mg/m^2 . Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg/m^2 .

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών)

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

Γυναίκες ασθενείς

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με TMZ θα πρέπει να συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 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).

Νάτριο

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

Λακτόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, πλήρη ανεπάρκεια λακτάσης ή κακή απορρόφηση γλυκόζης- γαλακτόζης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

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

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

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

Βάσει μίας ανάλυσης φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης II, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωρεραζόνης, φαινοτοϊνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των H_2 υποδοχέων ή φαινοβαρβιτάλης δε μετέβαλε την κάθαρση της TMZ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της TMZ.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

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

5.3). Το Temozolomide Hexal δε θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης για όσο διάστημα λαμβάνουν TMZ και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Γονιμότητα αρρένων

Η TMZ μπορεί να έχει γονοτοξικές δράσεις. Συνεπώς οι άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με αυτή θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας μη αναστρέψιμης στειρότητας οφειλόμενης σε θεραπεία με TMZ.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

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

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

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

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη 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 (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

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

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

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

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

^β Περιλαμβάνει την γαστρεντερίτιδα, την ιογενή γαστρεντερίτιδα

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

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

^ε Περιλαμβάνει την επηρεασμένη όραση, την οφθαλμική διαταραχή

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

^η Περιλαμβάνει την ωταλγία, την δυσφορία του ωτός

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

^ι Περιλαμβάνει το περιφερικό οίδημα, την περιφερική διόγκωση

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

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

[†] Περιλαμβάνει περιστατικά με θανατηφόρο έκβαση

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

Παρατηρήθηκε μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία και θρομβοπενία), η οποία είναι γνωστή τοξικότητα περιοριστική της δόσης για τους περισσότερους κυτταροτοξικούς παράγοντες, περιλαμβανομένης της TMZ. Όταν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές και ανεπιθύμητες ενέργειες συνδυάστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης συγχροήγησης και της φάσης μονοθεραπείας, στο 8 % των ασθενών παρατηρήθηκαν 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 κακόηθες γλοίωμα

Εργαστηριακά αποτελέσματα

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

Φύλο

Σε μία φαρμακοκινητική ανάλυση ενός πληθυσμού με εμπειρία κλινικής δοκιμής υπήρχαν 101 θήλεα και 169 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 αρρένα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι χαμηλότεροι αριθμοί αιμοπεταλίων. Παρατηρήθηκαν 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 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 υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V.

4.9 Υπερδοσολογία

Δόσεις των 500, 750, 1.000 και 1.250 mg/m² (συνολική δόση ανά κύκλο σε 5 ημέρες) έχουν αξιολογηθεί κλινικά σε ασθενείς. Η δόσοπεριοριστική τοξικότητα ήταν αιματολογική και αναφέρθηκε σε κάθε δόση αλλά αναμένεται να είναι περισσότερο σοβαρή σε υψηλότερες δόσεις. Η υπερβολική δόση των 10.000 mg (συνολική δόση ενός μόνο κύκλου, διάρκειας 5 ημερών) ελήφθη από έναν ασθενή και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν πανκυτταροπενία, πυρεξία, πολλαπλή οργάνική ανεπάρκεια και θάνατος. Υπάρχουν αναφορές ασθενών, οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση για περισσότερο από 5 ημέρες (μέχρι και 64 ημέρες), με αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που συμπεριελάμβαναν καταστολή του μυελού των οστών, με ή χωρίς λοίμωξη, σε μερικές περιπτώσεις σοβαρή και παρατεταμένη και με κατάληξη τον θάνατο. Σε περίπτωση λήψης υπερβολικής δόσης, απαιτείται αιματολογικός έλεγχος. Θα πρέπει να παρέχονται υποστηρικτικά μέτρα εάν κρίνεται απαραίτητο.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιούντες παράγοντες, κωδικός ATC: L01AX03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζίνη, που σε φυσιολογικό pH υπόκειται σε ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στη θέση O⁶ της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στη θέση N⁷. Οι κυτταροτοξικές βλάβες, που αναπτύσσονται στη συνέχεια, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση της μεθύλωσης.

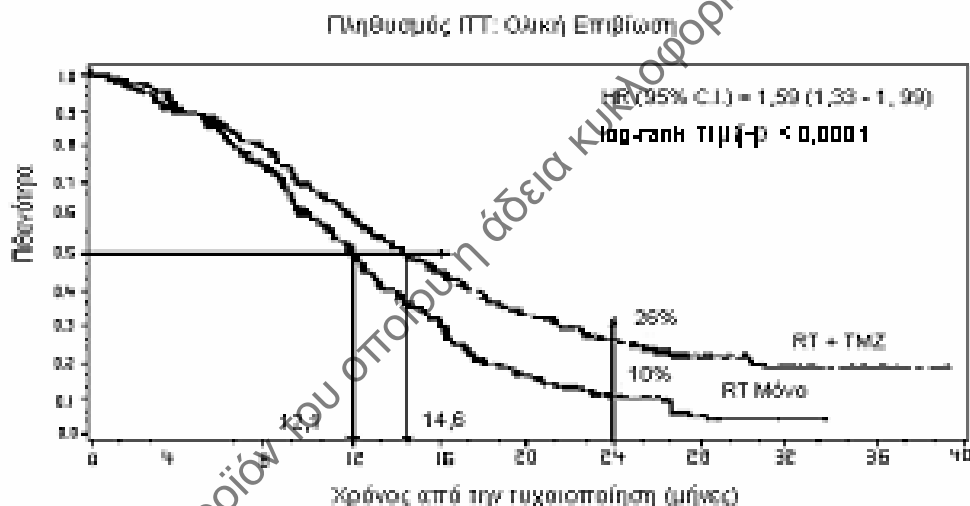
Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε TMZ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους TMZ + RT έλαβαν συγχρηγούμενη TMZ (75 mg/m²) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη μέρα της RT μέχρι την τελευταία μέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Μετά τη φάση αυτή, χορηγήθηκε μονοθεραπεία με TMZ (150-200 mg/m²) την 1^η-5^η 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. Η προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP) ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με TMZ.

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

Η σχέση κινδύνου (HR) για την ολική επιβίωση ήταν 1,59 (95 % CI για HR=1,33-1,90 με log-rank $p < 0,0001$ υπέρ του σκέλους της TMZ. Η εκτιμώμενη πιθανότητα για διετή ή μεγαλύτερη επιβίωση (26 % έναντι 10 %) είναι υψηλότερη για το σκέλος RT + TMZ. Η προσθήκη της συγχρηγούμενης TMZ στην RT, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με TMZ στη θεραπεία ασθενών με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, κατέδειξε μία στατιστικά σημαντική βελτίωση της ολικής επιβίωσης (OS) συγκριτικά με την RT μόνο (Σχήμα 1).



Σχήμα 1

Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με πρόθεση θεραπείας)

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

Υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο κακόηθες γλοίωμα

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

προόδου επιβίωση (PFS) που καθορίζονταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη πρόοδο επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική διάμεση επιβίωση 5,4 μήνες. Ο ρυθμός αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) βασιζόμενος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την TMZ από ό,τι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα – χ^2 $p = 0,008$) με διάμεση PFS 2,89 και 1,88 μήνες αντίστοιχα (log rank $p = 0,0063$). Η διάμεση επιβίωση ήταν 7,34 και 5,66 μήνες στην TMZ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank $p = 0,33$). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της TMZ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (χ^2 $p = 0,019$). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS ≥ 80 .

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

Υποτροπιάζον αναπλαστικό αστροκύτωμα

Σε μία πολυκεντρική, προοπτική μελέτη φάσης II, στην οποία αξιολογήθηκαν η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της από στόματος χορηγούμενης TMZ στη θεραπεία των ασθενών με αναπλαστικό αστροκύτωμα σε πρώτη υποτροπή, η PFS στους 6 μήνες ήταν 46 %. Η διάμεση PFS ήταν 5,4 μήνες. Η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 14,6 μήνες. Το ποσοστό ανταπόκρισης, βάσει της αξιολόγησης του κεντρικού εξεταστή, ήταν 35 % (13 πλήρεις ανταποκρίσεις και 43 μερικές ανταποκρίσεις) για τον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) $n=162$. Σε 43 ασθενείς αναφέρθηκε σταθεροποίηση της νόσου. Η 6-μηνια επιβίωση χωρίς συμβάντα για τον πληθυσμό ITT ήταν 44 % με διάμεση ελεύθερη συμβαμάτων επιβίωση 4,6 μήνες, η οποία ήταν παρόμοια με τα αποτελέσματα για την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου. Για τον κατάλληλο για ιστοπαθολογική εξέταση πληθυσμό, τα αποτελέσματα ήταν όμοια. Η επίτευξη μίας ακτινολογικά αντικειμενικής ανταπόκρισης ή η διατήρηση της κατάστασης χωρίς πρόοδο συσχετίστηκε ισχυρώς με τη διατήρηση ή βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από στόματος χορηγούμενη 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. Η ανοχή στην TMZ είναι παρόμοια με των ενηλίκων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

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

Απορρόφηση

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

επίπεδα αποβολής ^{14}C από τα κόπρανα κατά τη διάρκεια 7 ημερών μετά τη χορήγηση ήταν 0,8 %, υποδεικνύοντας πλήρη απορρόφηση.

Κατανομή

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

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

Αποβολή

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

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

Ειδικό πληθυσμό

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της TMZ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η αποβολή της TMZ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη από την ηλικία, τη νεφρική λειτουργία ή το κάπνισμα. Σε μία άλλη φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

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

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Μελέτες τοξικότητας σε ένα μόνο κύκλο (5 ημέρες χορήγησης και 23 ημέρες χωρίς θεραπεία), σε 3 και σε 6 κύκλους πραγματοποιήθηκαν σε επίμυες και σκύλους. Οι πρωταρχικοί στόχοι της τοξικότητας περιλάμβαναν τον μυελό των οστών, το λεμφοδιεστρωματικό σύστημα, τους όρχεις, τη γαστρεντερική οδό και σε υψηλότερες δόσεις, οι οποίες ήταν θανατηφόρες στο 60 % έως 100 % των επίμυων και των σκύλων που δοκιμάστηκαν, εμφάνιστηκε εκφυλισμός του αμφιβληστροειδούς. Για τις περισσότερες τοξικότητες υπάρχουν στοιχεία ότι είναι αναστρέψιμες, εξαιρουμένων των ανεπιθύμητων ενεργειών στο αναπαραγωγικό σύστημα των ανδρών και του εκφυλισμού του αμφιβληστροειδούς. Παρ' όλα αυτά, επειδή οι δόσεις που σχετίζονταν με εκφύλιση του αμφιβληστροειδούς ήταν στα επίπεδα της θανατηφόρου δόσης και δεν έχει παρατηρηθεί παρόμοια δράση σε κλινικές μελέτες, τα ευρήματα αυτά δε φαίνεται να έχουν κλινική σημασία.

Η TMZ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η TMZ είναι περισσότερο τοξική στους επίμυες και στους σκύλους απ' ό,τι στον άνθρωπο και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους επίμυες και τους σκύλους. Οι συσχετιζόμενες με τη δόση μειώσεις των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι είναι ευαίσθητοι δείκτες τοξικότητας. Μία ποικιλία νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρκινωμάτων του μαστού, του κερατοακανθώματος του δέρματος και του αδενώματος των βασικών κυττάρων, παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε επίμυες, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ-νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογενετικές

δράσεις της TMZ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της δόσης. Αυτή η περίοδος λανθάνουσας κατάστασης είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Περιεχόμενο καψακίου:

Άνδρη λακτόζη

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α

Τρυγικό οξύ

Στεατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου:

Ζελατίνη

Διοξείδιο του τιτανίου (E 171)

Υδωρ

Μελάνη εκτύπωσης:

Κόμμεα λάκκας

Μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172)

Υδροξείδιο του καλίου

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

2 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται από την υγρασία.

Φακελλίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιάλη

Τύπου III κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου, η οποία περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια.

Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.

Το κουτί περιέχει 1 φιάλη.

Πολυσυσκευασία (Φιάλες)

Πολυσυσκευασία που περιέχει 20 σκληρά καψάκια (4 συσκευασίες με 5 σκληρά καψάκια σε τύπου III κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου. Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι.)

Φακελλίσκος

Φακελλίσκος από πολυεστέρα/αλουμίνιο/πολυαιθυλένιο (PET/alu/PE).

Κάθε φακελλίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο.

Συσκευασία με 5 ή 20 σκληρά καψάκια σφραγισμένα ανά ένα σε φακελλίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Τα καψάκια δε θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, πρέπει να αποφεύγεται η επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα, τη βλεννογόνο μεμβράνη ή τα μάτια. Εάν το Temozolomide Hexal έρθει σε επαφή με το δέρμα ή τη βλεννογόνο, θα πρέπει να ξεπλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

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

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

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/021
EU/1/10/616/022
EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036
EU/1/10/616/042

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Μαρτίου 2010
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Νοεμβρίου 2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

{HH/MM/YYYY}

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

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

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

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Γερμανία

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Σλοβενία

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 (PSURs)

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

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

• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)

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

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

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

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

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΙΑΛΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 5 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομιδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΆΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/001
EU/1/10/616/002

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**

Temozolomide Hexal 5 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΙΑΛΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 20 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΆΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/005

EU/1/10/616/006

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**

Temozolomide Hexal 20 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΙΑΛΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 100 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομιδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΆΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/009
EU/1/10/616/010

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**

Temozolomide Hexal 100 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΙΑΛΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 140 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομιδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΆΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/013

EU/1/10/616/014

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**

Temozolomide Hexal 140 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΙΑΛΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 180 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομιδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΆΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/017
EU/1/10/616/018

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**

Temozolomide Hexal 180 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΙΑΛΗ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 250 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομιδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΆΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/021
EU/1/10/616/022

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**

Temozolomide Hexal 250 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΜΕ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 5 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κυτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/037

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temozolomide Hexal 5 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΜΕ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 20 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Καταποτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/038

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Teniposolomide Hexal 20 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΜΕ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 100 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Καταποτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/039

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tenipozolomide Hexal 100 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΜΕ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 140 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Καταποτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/040

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**

Tenipozolomide Hexal 140 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΜΕ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 180 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Καταπονοτικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/041

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 Hexal 180 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΜΕ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 250 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πολυσυσκευασία: 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Καταποτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/042

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temozolomide Hexal 250 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 5 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κυτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/037 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tenipozolomide Hexal 5 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 20 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Καταποτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/038 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Tenipozolomide Hexal 20 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 100 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Καταποτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/039 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temozolomide Hexal 100 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 140 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Καταπονοτικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/040 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

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**

Tenipozolomide Hexal 140 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 180 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Καταποτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/041 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temozolomide Hexal 180 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΝΔΙΑΜΕΣΟ ΚΟΥΤΙ ΓΙΑ ΤΙΣ ΠΟΛΥΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 20 (4 ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΜΕ 5)
ΣΚΛΗΡΑ ΚΑΨΑΚΙΑ – ΧΩΡΙΣ ΜΠΛΕ ΠΛΑΙΣΙΟ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 250 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 σκληρά καψάκια. Μέρος πολυσυσκευασίας. Δεν πωλείται ξεχωριστά.

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Καταποτικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται 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

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/042 20 (4 συσκευασίες με 5) σκληρά καψάκια

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΔΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή.

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Temozolomide Hexal 250 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ

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

Temozolomide Hexal 5 mg σκληράκαψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ

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

Temozolomide Hexal 20 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ

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

Temozolomide Hexal 100 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ

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

Temozolomide Hexal 140 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ

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

Temozolomide Hexal 180 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΙΑΛΕΣ

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

Temozolomide Hexal 250 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

5 σκληρά καψάκια
20 σκληρά καψάκια

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 5 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομιδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο
20 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΆΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 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 υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/025
EU/1/10/616/026

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 Hexal 5 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 20 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο
20 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΆΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 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 υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/027
EU/1/10/616/028

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 Hexal 20 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 100 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομιδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο
20 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 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 υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/029
EU/1/10/616/030

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 Hexal 100 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 140 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο
20 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΆΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 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 υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/031
EU/1/10/616/032

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 Hexal 140 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 180 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομιδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο
20 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΆΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 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 υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/033
EU/1/10/616/034

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 Hexal 180 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΟΥΤΙ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΕΙ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ**

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Temozolomide Hexal 250 mg σκληρά καψάκια
τεμοζολομίδη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΟΥΣΙΕΣ

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Περιέχει λακτόζη. Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περαιτέρω πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

5 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο
20 x 1 σκληρό καψάκιο σε φακελλίσκο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

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

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

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

7. ΑΛΛΗ ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ, ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ

Κύτταροτοξικό

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

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 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 υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen
Γερμανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/10/616/035
EU/1/10/616/036

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 Hexal 250 mg

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

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

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC {αριθμός}

SN {αριθμός}

NN {αριθμός}

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ

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

Temozolomide Hexal 5 mg καψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ

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

Temozolomide Hexal 20 mg καψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ

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

Temozolomide Hexal 100 mg καψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ

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

Temozolomide Hexal 140 mg καψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ

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

Temozolomide Hexal 180 mg καψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

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

ΕΤΙΚΕΤΑ ΓΙΑ ΦΑΚΕΛΛΙΣΚΟΥΣ

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

Temozolomide Hexal 250 mg καψάκια
τεμοζολομίδη

Από στόματος χρήση.

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα

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

1 καψάκιο

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Temozolomide Hexal 5 mg σκληρά καψάκια

Temozolomide Hexal 20 mg σκληρά καψάκια

Temozolomide Hexal 100 mg σκληρά καψάκια

Temozolomide Hexal 140 mg σκληρά καψάκια

Temozolomide Hexal 180 mg σκληρά καψάκια

Temozolomide Hexal 250 mg σκληρά καψάκια

τεμοζολομίδη

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- 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 συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών

1. Τι είναι το Temozolomide Hexal και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Temozolomide Hexal
3. Πώς να πάρετε το Temozolomide Hexal
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Temozolomide Hexal
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Temozolomide Hexal και ποια είναι η χρήση του

Το Temozolomide Hexal περιέχει ένα φάρμακο που ονομάζεται τεμοζολομίδη. Το φάρμακο αυτό είναι ένας παράγοντας για τους όγκους.

Το Temozolomide Hexal χρησιμοποιείται για τη θεραπεία συγκεκριμένων μορφών όγκων του εγκεφάλου:

- σε ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα. Το Temozolomide Hexal χρησιμοποιείται αρχικά μαζί με ακτινοθεραπεία (φάση συγχορήγησης της θεραπείας) και στη συνέχεια μόνο του (φάση μονοθεραπείας).
- σε παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω και σε ενήλικες ασθενείς με κακόηθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα. Το Temozolomide Hexal χρησιμοποιείται σε αυτούς τους όγκους εάν υποτροπιάσουν ή χειροτερέψουν μετά από συνήθη θεραπεία.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Temozolomide Hexal

Μην πάρετε το Temozolomide Hexal

- σε περίπτωση αλλεργίας στην τεμοζολομίδη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που έχετε εμφανίσει αλλεργική αντίδραση στη δακαρβαζίνη (ένα αντικαρκινικό φάρμακο, που μερικές φορές καλείται DTIC). Σημεία αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνουν αίσθημα κνησμού, διακοπή αναπνοής ή συριγμό, πρήξιμο του προσώπου, των χειλιών, της γλώσσας ή του λαιμού.
- σε περίπτωση που συγκεκριμένα είδη κυττάρων του αίματος έχουν μειωθεί σημαντικά (μυελοκαταστολή), όπως ο αριθμός λευκοκυττάρων και ο αριθμός αιμοπεταλίων σας. Αυτά τα κύτταρα του αίματος είναι σημαντικά για την καταπολέμηση της λοίμωξης και τη σωστή πήξη του αίματος. Ο γιατρός σας θα ελέγχει το αίμα σας για να βεβαιωθεί ότι έχετε αρκετά από αυτά τα κύτταρα πριν να ξεκινήσετε τη θεραπεία.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας πριν πάρετε το Temozolomide Hexal

- καθώς θα πρέπει να παρακολουθείστε στενά για την ανάπτυξη μίας σοβαρής μορφής θωρακικής λοίμωξης που καλείται πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Εάν είστε νεοδιαγνωσμένος ασθενής (πολύμορφο γλοιοβλάστωμα) μπορεί να λάβετε το Temozolomide Hexal για 42 ημέρες σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός θα σας συνταγογραφήσει επίσης φάρμακο, που θα σας βοηθήσει να αποτρέψετε αυτού του τύπου την πνευμονία (PCP).
- εάν είχατε ποτέ ή ενδέχεται να έχετε επί του παρόντος λοίμωξη από ηπατίτιδα Β. Αυτό θα πρέπει να γίνει επειδή η τεμοζολομίδη μπορεί να προκαλέσει την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β, γεγονός το οποίο μπορεί να αποβεί θανατηφόρο σε ορισμένες περιπτώσεις. Οι ασθενείς θα εξεταστούν προσεκτικά από τον γιατρό τους για τυχόν ενδείξεις αυτής της λοίμωξης πριν από την έναρξη της θεραπείας.
- εάν έχετε χαμηλές τιμές ερυθροκυττάρων (άναιμία), λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων ή προβλήματα στην πήξη του αίματος πριν από την έναρξη της θεραπείας ή αν τα αναπτύξετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει να μειώσει τη δόση. Σε σοβαρές περιπτώσεις ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει, να τερματίσει ή να αλλάξει τη θεραπεία σας. Μπορεί ακόμη να χρειαστείτε άλλες θεραπείες. Σε ορισμένες περιπτώσεις, υπάρχει ανάγκη τερματισμού της θεραπείας με Temozolomide Hexal. Θα υποβάλλεστε σε συχνές εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών του Temozolomide Hexal στα κύτταρα του αίματός σας.
- καθώς μπορεί να διατρέχετε μικρό κίνδυνο άλλων αλλαγών στα κύτταρα του αίματος, συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας.
- εάν έχετε ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας στο στομάχι σας) και/ή έμετο, δύο πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Temozolomide Hexal (βλ. παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να σας συνταγογραφήσει ένα φάρμακο (ένα αντιεμετικό) για την πρόληψη του εμέτου. Εάν παρουσιάζετε συχνούς εμέτους πριν ή κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συζητήστε με τον γιατρό σας σχετικά με την καλύτερη στιγμή για τη λήψη του Temozolomide Hexal μέχρι οι έμετοι να τεθούν υπό έλεγχο. Εάν μετά τη λήψη της δόσης κάνετε έμετο, μην πάρετε μία δεύτερη δόση την ίδια ημέρα.
- εάν εμφανίσετε πυρετό ή συμπτώματα λοίμωξης, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας.
- εάν είστε μεγαλύτεροι από την ηλικία των 70 ετών. Μπορεί να είστε περισσότερο επιρρεπείς σε λοιμώξεις, μώλωπες ή αιμορραγία.
- εάν έχετε ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα. Η δόση σας του Temozolomide Hexal μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστεί.

Παιδιά και έφηβοι

Μη 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 Hexal.

Άλλα φάρμακα και Temozolomide Hexal

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Αυτό ισχύει επειδή δεν πρέπει να λαμβάνετε θεραπεία με Temozolomide Hexal κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εκτός εάν είναι σαφώς καθορισμένο από τον γιατρό σας.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται αποτελεσματικές μέθοδοι αντισύλληψης για τις γυναίκες ασθενείς που μπορεί να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Temozolomide Hexal και για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.

Πρέπει να σταματάτε τον θηλασμό ενόσω λαμβάνετε θεραπεία με Temozolomide Hexal.

Ανδρική γονιμότητα

Το Temozolomide Hexal μπορεί να προκαλέσει μόνιμη στειρότητα. Οι αρρενες ασθενείς θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματικά μέτρα αντισύλληψης και να μην τεκνοποιήσουν για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Συνιστάται η αναζήτηση συμβουλής για τη συντήρηση σπέρματος πριν από τη θεραπεία.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Το Temozolomide Hexal 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 Hexal περιέχει λακτόζη και νάτριο

Το Temozolomide Hexal περιέχει λακτόζη (ένα είδος σακχάρου). Αν ο γιατρός σας, σας ενημέρωσε ότι έχετε δυσανεξία σε ορισμένα σάκχαρα, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας πριν πάρετε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

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

3. Πώς να πάρετε το Temozolomide Hexal

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Δοσολογία και διάρκεια θεραπείας

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη δόση σας του Temozolomide Hexal. Αυτό βασίζεται στη σωματική σας διάπλαση (ύψος και σωματικό βάρος) και στο εάν έχετε υποτροπιάζοντα όγκο και είχατε κάνει χημειοθεραπεία στο παρελθόν.

Μπορεί να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα (αντιεμετικά) να πάρετε πριν και/ή μετά τη λήψη του Temozolomide Hexal για την πρόληψη ή τον έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου.

Ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Εάν είστε νεοδιαγνωσθείς ασθενής, η θεραπεία σας θα λάβει χώρα σε δύο φάσεις:

- πρώτα θεραπεία μαζί με ακτινοθεραπεία (φάση συγχορήγησης)
- ακολουθούμενη από θεραπεία μόνο με Temozolomide Hexal (φάση μονοθεραπείας).

Κατά τη διάρκεια της φάσης συγχορήγησης ο γιατρός σας θα ξεκινήσει το Temozolomide Hexal στη δόση των 75 mg/m² (συνήθης δόση). Θα παίρνετε αυτή τη δόση κάθε μέρα για 42 ημέρες (έως 49 ημέρες) σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία. Η δόση του Temozolomide Hexal μπορεί να καθυστερεί ή να διακόπτεται, ανάλογα με τις τιμές των εξετάσεων αίματός σας και με το πώς ανέχεσθε το φάρμακό σας κατά τη διάρκεια της φάσης συγχορήγησης.

Μόλις ολοκληρωθεί η ακτινοθεραπεία, θα διακόψετε τη θεραπεία για 4 εβδομάδες. Αυτό θα δώσει στο σώμα σας μία ευκαιρία να αναλάβει.

Μετά, θα ξεκινήσετε τη φάση της μονοθεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας, η δόση και ο τρόπος που παίρνετε το Temozolomide Hexal θα είναι διαφορετικός. Ο γιατρός σας θα υπολογίσει την ακριβή σας δόση. Μπορεί να υπάρξουν μέχρι 6 περίοδοι θεραπείας (κύκλοι). Κάθε ένας διαρκεί 28 ημέρες. Θα πάρετε τη νέα σας δόση μόνο του Temozolomide Hexal μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες («δοσολογικές ημέρες») του κάθε κύκλου. Η πρώτη δόση θα είναι 150 mg/m². Μετά θα έχετε 23 ημέρες χωρίς Temozolomide Hexal. Αυτό αθροίζεται σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών.

Μετά την 28^η Ημέρα, θα ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος. Θα πάρετε ξανά Temozolomide Hexal μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενες από 23 ημέρες χωρίς Temozolomide Hexal. Η δόση του Temozolomide Hexal μπορεί να προσαρμόζεται, να καθυστερεί ή να διακόπτεται ανάλογα με τις τιμές των εξετάσεων αίματός σας και με το πώς ανέχεσθε το φάρμακό σας κατά τη διάρκεια κάθε κύκλου θεραπείας.

Ασθενείς με όγκους που έχουν υποτροπιάσει ή χειροτερέψει (κακόηθες γλοίωμα, όπως πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα) που παίρνουν μόνο Temozolomide Hexal:

Ένας κύκλος θεραπείας με Temozolomide Hexal διαρκεί 28 ημέρες.

Θα παίρνετε μόνο Temozolomide Hexal μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες. Αυτή η ημερήσια δόση εξαρτάται από το αν έχετε λάβει ή όχι χημειοθεραπεία παλαιότερα.

Εάν δεν έχετε λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία, η πρώτη δόση σας του Temozolomide Hexal θα είναι 200 mg/m² μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες μέρες. Αν προηγουμένως έχετε λάβει χημειοθεραπεία, η πρώτη σας δόση του Temozolomide Hexal θα είναι 150 mg/m² μία φορά την ημέρα για τις 5 πρώτες ημέρες.

Μετά, θα έχετε 23 ημέρες χωρίς Temozolomide Hexal. Αυτό αθροίζεται σε κύκλο θεραπείας 28 ημερών.

Μετά την 28^η Ημέρα, θα ξεκινήσει ο επόμενος κύκλος. Θα λάβετε ξανά Temozolomide Hexal μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες, ακολουθούμενες από 23 ημέρες χωρίς Temozolomide Hexal.

Πριν από κάθε νέο κύκλο θεραπείας, θα κάνετε εξετάσεις αίματος για να φανεί εάν η δόση της τεμοζολομίδης χρειάζεται να προσαρμοσθεί. Στηριζόμενος στα αποτελέσματα των εξετάσεών σας αίματος, ο γιατρός σας μπορεί να προσαρμόσει τη δόση σας για τον επόμενο κύκλο.

Πώς να πάρετε το Temozolomide Hexal

Πάρτε τη συνταγογραφούμενη δόση του Temozolomide Hexal μία φορά την ημέρα, κατά προτίμηση την ίδια ώρα κάθε μέρα.

Πάρτε τα καψάκια με άδειο στομάχι, για παράδειγμα, τουλάχιστον μία ώρα προτού σχεδιάσετε να φάτε πρωινό. Καταπιείτε το(α) καψάκιο(α) ολόκληρο(α) με ένα ποτήρι νερό. Μην ανοίγετε, σπάτε ή μασάτε τα καψάκια. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, αποφύγετε την επαφή της σκόνης με το δέρμα, τα μάτια ή τη μύτη σας. Εάν έρθει τυχαία σε επαφή με τα μάτια ή τη μύτη σας, ξεπλύνετε καλά την περιοχή με νερό.

Βάσει της συνταγογραφούμενης δόσης, μπορεί να πρέπει να πάρετε περισσότερα από ένα καψάκια μαζί, ενδεχομένως με διαφορετικές περιεκτικότητες (περιεχόμενο της δραστικής ουσίας, σε mg). Το χρώμα του πώματος των καψακίων είναι διαφορετικό για κάθε περιεκτικότητα (βλ. στον παρακάτω πίνακα).

Περιεκτικότητα	Χρώμα του πώματος
Temozolomide Hexal 5 mg σκληρά καψάκια	πράσινο
Temozolomide Hexal 20 mg σκληρά καψάκια	κίτρινο
Temozolomide Hexal 100 mg σκληρά καψάκια	ροζ
Temozolomide Hexal 140 mg σκληρά καψάκια	μπλε
Temozolomide Hexal 180 mg σκληρά καψάκια	καστανέρυθρο
Temozolomide Hexal 250 mg σκληρά καψάκια	λευκό

Θα πρέπει να βεβαιωθείτε ότι καταλαβαίνετε πλήρως και θυμάστε τα παρακάτω:

- πόσα καψάκια χρειάζεται να πάρετε κάθε δοσολογική ημέρα. Ζητήστε από τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας να το σημειώσει (συμπεριλαμβανομένου του χρώματος).
- ποιες ημέρες είναι οι δοσολογικές σας ημέρες.

Επανεξετάζετε τη δόση με τον γιατρό σας κάθε φορά που ξεκινάτε ένα νέο κύκλο, καθώς μπορεί να είναι διαφορετική από τον τελευταίο κύκλο.

Πάντοτε να παίρνετε το Temozolomide Hexal αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Λάθη στον τρόπο λήψης αυτού του φαρμάκου μπορεί να έχουν σοβαρές συνέπειες στην υγεία σας.

Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Temozolomide Hexal από την κανονική

Εάν από σφάλμα πάρετε μεγαλύτερο αριθμό καψακίων Temozolomide Hexal από εκείνον που σας συστήθηκε, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας αμέσως.

Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Temozolomide Hexal

Πάρτε την ξεχασμένη δόση το ταχύτερο δυνατόν εντός της ίδιας ημέρας. Εάν έχει παρέλθει μία ολόκληρη ημέρα, συμβουλευθείτε τον γιατρό σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε, εκτός εάν έτσι σας καθοδηγήσει ο γιατρός σας.

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

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα:

- μία σοβαρή αλλεργική αντίδραση (υπερευαισθησίας) (κνίδωση, συριγμός ή άλλη αναπνευστική δυσκολία),
- ανεξέλεγκτη αιμορραγία,
- επιληπτικές κρίσεις (σπασμούς),
- πυρετό,
- ρίγη
- σοβαρό πονοκέφαλο, ο οποίος δεν υποχωρεί.

Η θεραπεία με Temozolomide Hexal μπορεί να προκαλέσει μείωση του αριθμού ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος. Αυτό, μπορεί να σας προκαλέσει αυξημένη εμφάνιση μολωπισμών ή αιμορραγίας, αναιμία (έλλειψη ερυθροκυττάρων), πυρετό και μειωμένη αντίσταση έναντι των λοιμώξεων. Η μείωση του αριθμού των κυττάρων του αίματος είναι συνήθως μικρής διάρκειας. Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι παρατεταμένη και να οδηγήσει σε πολύ σοβαρή μορφή αναιμίας (απλαστική αναιμία). Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί το αίμα σας τακτικά όσον αφορά στις οποιεσδήποτε μεταβολές και θα αποφασίσει εάν παρίσταται ανάγκη για οποιαδήποτε ειδική θεραπεία. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η δόση του Temozolomide Hexal θα μειωθεί ή η θεραπεία θα διακοπεί.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί παρατίθενται παρακάτω:

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

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

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

- λοιμώξεις, λοιμώξεις του στόματος, λοιμώξεις τραχήλου
- μειωμένος αριθμός των κυττάρων του αίματος (ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία)
- αλλεργική αντίδραση
- αυξημένο σάκχαρο αίματος
- επηρεασμένη μνήμη, κατάθλιψη, άγχος, σύγχυση, ανικανότητα να κοιμηθείτε ή να μείνετε κοιμισμένοι
- διαταραγμένος συντονισμός και διαταραχή ισορροπίας
- δυσκολία συγκέντρωσης, μεταβολή της νοητικής κατάστασης ή επαγρύπνησης, λησμοσύνη
- ζάλη, διαταραχή αισθήσεων, αίσθηση μούδιασματος, τρέμουλο, μη φυσιολογική γεύση
- μερική απώλεια όρασης, μη φυσιολογική όραση, διπλωπία, ξηροί ή επώδυνοι οφθαλμοί
- κώφωση, βουητό των ωτών, ωταλγία
- θρόμβωση στον πνεύμονα ή στα κάτω άκρα, υψηλή αρτηριακή πίεση
- πνευμονία, δύσπνοια, βρογχίτιδα, βήχας, φλεγμονή της ρινικής σας κοιλότητας
- στομαχικό ή κοιλιακό άλγος, στομαχική διαταραχή/αίσθημα καύσου του στομάχου, δυσκολία στην καύση
- ξηροθερμία, κνησμός
- μυϊκή βλάβη, μυϊκή αδυναμία, μυϊκά άλγη και πόνοι
- επώδυνη άρθρωση, οσφυαλγία
- συχνή ούρηση, δυσκολία με τη συγκράτηση των ούρων σας
- πυρετός, γριπώδη συμπτώματα, άγχος, αίσθημα αδιαθεσίας, κρύωμα ή γρίπη
- κατακράτηση υγρών, διογκωμένα κάτω άκρα
- αυξήσεις ηπατικών ενζύμων
- απώλεια σωματικού βάρους, αύξηση σωματικού βάρους
- κάκωση από ακτινοβολία

Όχι συχνές, (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, κοιλικός 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/την νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V. Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Temozolomide Hexal

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 μετά την «ΛΗΞΗ». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φιάλη

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία.

Διατηρείτε τις φιάλες καλά κλεισμένες για να προστατεύονται από την υγρασία.

Φακελλίσκος

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

Ενημερώστε τον 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. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Temozolomide Hexal

- Η δραστική ουσία είναι η τεμοζολομίδη.

Temozolomide Hexal 5 mg σκληρά καψάκια
Κάθε καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδης.

Temozolomide Hexal 20 mg σκληρά καψάκια
Κάθε καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδης.

Temozolomide Hexal 100 mg σκληρά καψάκια
Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδης.

Temozolomide Hexal 140 mg σκληρά καψάκια
Κάθε καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδης.

Temozolomide Hexal 180 mg σκληρά καψάκια
Κάθε καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδης.

Temozolomide Hexal 250 mg σκληρά καψάκια
Κάθε καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδης.

- Τα άλλα συστατικά του καψακίου είναι

Temozolomide Hexal 5 mg σκληρά καψάκια

- Περιεχόμενο καψακίου: άνυδρη λακτόζη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α, τρυγικό οξύ, στεατικό οξύ.
- Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), ινδικοκαρμίνιο (E 132), ύδωρ.
- Μελάνη εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172), υδροξείδιο του καλίου.

Temozolomide Hexal 20 mg σκληρά καψάκια

- Περιεχόμενο καψακίου: άνυδρη λακτόζη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α, τρυγικό οξύ, στεατικό οξύ.
- Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), ύδωρ.
- Μελάνη εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172), υδροξείδιο του καλίου.

Temozolomide Hexal 100 mg σκληρά καψάκια

- Περιεχόμενο καψακίου: άνυδρη λακτόζη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α, τρυγικό οξύ, στεατικό οξύ.
- Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172), ύδωρ.
- Μελάνη εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172), υδροξείδιο του καλίου.

Temozolomide Hexal 140 mg σκληρά καψάκια

- Περιεχόμενο καψακίου: άνυδρη λακτόζη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α, τρυγικό οξύ, στεατικό οξύ.
- Κέλυφος καψακίου: ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), ινδικοκαρμίνιο (E 132), ύδωρ.
- Μελάνη εκτύπωσης: κόμμεα λάκκας, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172), υδροξείδιο του καλίου.

Temozolomide Hexal 180 mg σκληρά καψάκια

- *Περιεχόμενο καψακίου:* άνυδρη λακτόζη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α, τρυγικό οξύ, στεατικό οξύ.
- *Κέλυφος καψακίου:* ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E 172), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E 172), ύδωρ.
- *Μελάνη εκτύπωσης:* κόμμεα λάκκας, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172), υδροξείδιο του καλίου.

Temozolomide Hexal 250 mg σκληρά καψάκια

- *Περιεχόμενο καψακίου:* άνυδρη λακτόζη, κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου, νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου Α, τρυγικό οξύ, στεατικό οξύ.
- *Κέλυφος καψακίου:* ζελατίνη, διοξείδιο του τιτανίου (E 171), ύδωρ.
- *Μελάνη εκτύπωσης:* κόμμεα λάκκας, μέλαν οξείδιο του σιδήρου (E 172), υδροξείδιο του καλίου.

Εμφάνιση του Temozolomide Hexal και περιεχόμενα της συσκευασίας

Φιάλη

Τα σκληρά καψάκια διανέμονται σε κεχριμπαρόχρωμες γυάλινες φιάλες (ύψους Τύπου 3) με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου. Κάθε φιάλη περιέχει 5 ή 20 καψάκια. Οι φιάλες περιέχουν επίσης ένα αφυγραντικό σακουλάκι. Διατηρήστε το αφυγραντικό σακουλάκι μέσα στη φιάλη. Μην το καταπιείτε.

Πολυσυσκευασία (Φιάλες)

Πολυσυσκευασία που περιέχει 20 σκληρά καψάκια (4 συσκευασίες με 5 σκληρά καψάκια σε κεχριμπαρόχρωμη γυάλινη φιάλη (ύψους Τύπου 3) με ασφαλή για τα παιδιά κλεισίματα πολυπροπυλενίου. Οι φιάλες περιέχουν αφυγραντικό σακουλάκι. Διατηρήστε το αφυγραντικό σακουλάκι μέσα στη φιάλη. Μην το καταπιείτε.)

Φακελλίσκος

Κάθε σκληρό καψάκιο (καψάκιο) είναι συσκευασμένο σε ξεχωριστό φακελλίσκο. Κάθε κουτί περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Temozolomide Hexal 5 mg σκληρά καψάκια

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα **πώμα πράσινου χρώματος** και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πώμα είναι εντυπωμένο με «TMZ» και το σώμα είναι εντυπωμένο με «5».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 15,8 mm.

Temozolomide Hexal 20 mg σκληρά καψάκια

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα **πώμα κίτρινου χρώματος** και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πώμα είναι εντυπωμένο με «TMZ» και το σώμα είναι εντυπωμένο με «20».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 11,4 mm.

Temozolomide Hexal 100 mg σκληρά καψάκια

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα **πώμα ροζ χρώματος** και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πώμα είναι εντυπωμένο με «TMZ» και το σώμα είναι εντυπωμένο με «100».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 15,8 mm.

Temozolomide Hexal 140 mg σκληρά καψάκια

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα διαφανές **πώμα μπλε χρώματος** και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πώμα είναι εντυπωμένο με «TMZ» και το σώμα είναι εντυπωμένο με «140».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 19,3 mm.

Temozolomide Hexal 180 mg σκληρά καψάκια

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα **πώμα καστανέρυθρου χρώματος** και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πώμα είναι εντυπωμένο με «TMZ» και το σώμα είναι εντυπωμένο με «180».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 19,3 mm.

Temozolomide Hexal 250 mg σκληρά καψάκια

Τα σκληρά καψάκια έχουν ένα σώμα λευκού χρώματος, ένα **πώμα λευκού χρώματος** και είναι εντυπωμένα με μαύρη μελάνη. Το πώμα είναι εντυπωμένο με «TMZ» και το σώμα είναι εντυπωμένο με «250».

Κάθε καψάκιο έχει μήκος περίπου 21,4 mm.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

HEXAL AG

Industriestrasse 25

83607 Holzkirchen

Γερμανία

Παρασκευαστής

Salutas Pharma GmbH

Otto-von-Guericke-Allee 1

D-39179 Barleben

Γερμανία

Lek Pharmaceuticals d.d

Verovskova 57

SL-1526 Ljubljana

Σλοβενία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.

Telecom Gardens

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d

Branch Office Lithuania

Seimyniskiu 3A

LT – 09312 Vilnius

Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България

Бул. “Никола Вапцаров” No. 55

сгр. 4, ет. 4

1407 София

Тел.: +359 2 970 47 47

regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

HEXAL AG

Industriestraße 25

D-83607 Holzkirchen

Tél/Tel: +49 39205 42-1305

dra.co_de@hexal.com

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Na Pankráci 1724/129

CZ-140 00, Praha 4

Tel: +420 225 775 111

office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Bartók Béla út 43-47

H-1114 Budapest

Tel: +36 1 430 2890

Info.hungary@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

Ireland

Rowex Ltd
Newtown

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacéutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57

Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά τον <{MM/EEEE}>.

Άλλες πηγές πληροφοριών

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