ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 5 mg capsule rigide.
Temozolomide Accord 20 mg capsule rigide
Temozolomide Accord 100 mg capsule rigide
Temozolomide Accord 140 mg capsule rigide
Temozolomide Accord 180 mg capsule rigide
Temozolomide Accord 250 mg capsule rigide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:
Ogni capsula rigida contiene 168 mg di lattosio anidro.

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:
Ogni capsula rigida contiene 14,6 mg di lattosio anidro.

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:
Ogni capsula rigida contiene 73 mg di lattosio anidro.

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:
Ogni capsula rigida contiene 102,2 mg di lattosio anidro.

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:
Ogni capsula rigida contiene 131,4 mg di lattosio anidro.

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide.

Eccipiente con effetti noti:
Ogni capsula rigida contiene 182,5 mg di lattosio anidro.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

5 mg Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida di colore verde/bianco, con stampato 'TMZ' sulla testa e '5' sul corpo.
Ogni capsula è lunga circa 15 mm.

20 mg Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida di colore giallo/bianco, con stampato 'TMZ' sulla testa e '20' sul corpo.
Ogni capsula è lunga circa 11 mm.

100 mg Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida di colore rosa/bianco, con stampato 'TMZ' sulla testa e '100' sul corpo.
Ogni capsula è lunga circa 15 mm.

140 mg Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida blue trasparente/bianco, con stampato 'TMZ' sulla testa e '140' sul corpo.
Ogni capsula è lunga circa 19 mm.

180 mg Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida di colore marrone/bianco, con stampato 'TMZ' sulla testa e '180' sul corpo.
Ogni capsula è lunga circa 19 mm.

250 mg Capsula rigida.

Le capsule rigide sono capsule di gelatina rigida di colore bianco/bianco, con stampato 'TMZ' sulla testa e '250' sul corpo.
Ogni capsula è lunga circa 21 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Temozolomide Accord è indicato nel trattamento di:
- pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi in concomitanza a radioterapia (RT) e in seguito come monoterapia,
- pazienti pediatrici dall'età di 3 anni, adolescenti e adulti con glioma maligno, quale il glioblastoma multiforme o l'astrocitoma anaplastico, che manifestino recidiva o progressione dopo la terapia standard.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Temozolomide Accord deve essere prescritto solo da medici esperti nel trattamento oncologico dei tumori cerebrali.

Può essere somministrata una terapia antiemetica (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Pazienti adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi
Temozolomide Accord è somministrato in associazione a radioterapia focale (fase concomitante) e successivamente in monoterapia per un massimo di 6 cicli di temozolomide (TMZ) (fase in monoterapia).

Fase concomitante

TMZ è somministrato per via orale ad un dosaggio giornaliero di 75 mg/m^2 per 42 giorni in concomitanza a radioterapia focale (60 Gy somministrati in 30 frazioni). Non sono raccomandate riduzioni della dose, ma, in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, settimanalmente verrà deciso se ritardare o interrompere la somministrazione di TMZ. La somministrazione di TMZ può essere continuata durante i 42 giorni di periodo concomitante (fino a un massimo di 49 giorni) se tutte le seguenti condizioni vengono soddisfatte:

- Conta assoluta dei neutrofili (CAN) ≥1,5 x 10^9/l
- Conta trombocitica ≥100 x 10^9/l
- Criteri Comuni di Tossicità (CTC) per tossicità non ematologica ≤ Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea e vomito).

Durante il trattamento deve essere effettuato settimanalmente un esame emocromocitometrico completo. Il trattamento con TMZ deve essere interrotto temporaneamente o definitavamente durante la fase concomitante in base ai criteri di tossicità ematologica e non ematologica, come indicato nella tabella 1.

Tabella 1. Interruzione o cessazione della somministrazione di TMZ durante la concomitanza di radioterapia e TMZ

Tossicità	Interruzione di TMZ [a]	Cessazione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	≥0,5 e < 1,5 x 10^9 /l	< 0,5 x 10^9 /l
Conta trombocitica	≥10 e < 100 x 10^9 /l	< 10 x 10^9 /l
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea e vomito)	CTC Grado 2	CTC Grado 3 o 4

[a] : il trattamento con TMZ concomitante può essere continuato quando tutte le seguenti condizioni sono soddisfatte: conta assoluta dei neutrofili ≥1,5 x 10^9 /l; conta trombocitica ≥100 x 10^9 /l; CTC tossicità non ematologica ≤ Grado 1 (eccetto per alopecia, nausea, vomito).

Fase in monoterapia

Dopo quattro settimane dalla fine della fase TMZ + RT concomitante, TMZ viene somministrato fino ad un massimo di 6 cicli in monoterapia. La dose del Ciclo 1 (monoterapia) è di 150 mg/m^2 una volta al giorno per 5 giorni seguito da 23 giorni senza trattamento. All'inizio del Ciclo 2, il dosaggio viene aumentato a 200 mg/m^2 se la CTC per tossicità non ematologica per il Ciclo 1 è di Grado ≤ 2 (eccetto per alopecia, nausea e vomito), la conta assoluta dei neutrofili (CAN) è ≥1,5 x 10^9/l, e la conta trombocitica è ≥100 x 10^9/l. Se il dosaggio non viene aumentato al Ciclo 2, non si possono effettuare aumenti di dosi nei cicli successivi. Una volta aumentato, il dosaggio rimarrà di 200 mg/m^2 al giorno per i primi 5 giorni di ciascun ciclo successivo a meno che non si verifichi tossicità. Le riduzioni di dosaggio e le interruzioni del trattamento durante la fase in monoterapia devono essere effettuate in accordo a quanto riportato nelle Tabelle 2 e 3.
Durante il trattamento deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo al Giorno 22 (21 giorni dopo la prima dose di TMZ). La dose deve essere ridotta e la somministrazione interrotta in accordo a quanto riportato nella Tabella 3.

Tabella 2. Livelli di dose di TMZ in monoterapia

Livello di dose	Dose (mg/m^2 /die)	Note
–1	100	Riduzione per precedente tossicità
0	150	Dose durante il Ciclo 1
1	200	Dose durante i Cicli 2-6 in assenza di tossicità

Tabella 3. Riduzione o interruzione del dosaggio di TMZ durante la monoterapia

Tossicità	Riduzione di TMZ di 1 livello di dose[a]	Interruzione di TMZ
Conta assoluta dei neutrofili	< 1,0 x 10^9 /l	Vedere nota b
Conta trombocitica	< 50 x 10^9 /l	Vedere nota b
CTC per tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito)	CTC Grado 3	CTC Grado 4[b]
[a] : I livelli di dose di TMZ sono elencati nella Tabella 2. [b] : TMZ deve essere interrotto se: • il livello di dose -1 (100 mg/m^2) provoca ancora tossicità inaccettabile • dopo la riduzione della dose si verifica ancora lo stesso Grado 3 di tossicità non ematologica (eccetto per alopecia, nausea, vomito).		

Pazienti adulti e pediatrici di almeno 3 anni di età con glioma maligno in recidiva o progressione:

La terapia prevede un ciclo di trattamento di 28 giorni. Nei pazienti non precedentemente sottoposti a chemioterapia, TMZ è somministrato oralmente ad un dosaggio di 200 mg/m^2 una volta al giorno per i primi 5 giorni seguiti da un'interruzione del trattamento per 23 giorni (ciclo di trattamento di 28 giorni totali). Per i pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia la dose iniziale è di 150 mg/m^2 una volta al giorno, da incrementare nel secondo ciclo a 200 mg/m^2 una volta al giorno, per 5 giorni in assenza di tossicità ematologica (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni speciali

Popolazione pediatrica

Nei pazienti di almeno 3 anni di età, TMZ deve essere utilizzato solo nel glioma maligno in recidiva o progressione. L'esperienza in questi bambini è molto limitata (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). La sicurezza e l'efficacia di TMZ nei bambini di età inferiore ai 3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Pazienti con insufficienza epatica o renale

La farmacocinetica di TMZ in pazienti con funzionalità epatica normale è sovrapponibile a quella di pazienti con insufficienza epatica media o moderata. Non sono disponibili dati sulla somministrazione di TMZ in pazienti con grave insufficienza epatica (Classe C di Child) o insufficienza renale. Sulla base delle proprietà farmacocinetiche di TMZ, è improbabile che nei pazienti con grave insufficienza epatica o qualsiasi grado di insufficienza renale sia richiesta una riduzione della dose. Tuttavia, TMZ deve essere somministrato con cautela in questi pazienti.

Pazienti anziani

L'analisi farmacocinetica su una popolazione di pazienti di età compresa tra i 19 e i 78 anni, ha evidenziato che la clearance di TMZ non è influenzata dall'età. Tuttavia, nei pazienti anziani (di età >70 anni) sembra esserci un aumentato rischio di neutropenia e trombocitopenia (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione
Temozolomide Accord deve essere assunto a digiuno.

Le capsule devono essere inghiottite intere con un bicchiere d'acqua e non devono essere aperte o masticate.

Se dopo somministrazione della dose si verifica vomito, non può essere somministrata una seconda dose nello stesso giorno.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipersensibilità alla dacarbazina (DTIC).

Grave mielosoppressione (vedere paragrafo 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Infezioni opportunistiche e riattivazione di infezioni

Durante il trattamento con TMZ sono state osservate infezioni opportunistiche (come polmonite da Pneumocystis jirovecii) e riattivazione di infezioni (come HBV, CMV) (vedere paragrafo 4.8).

Polmonite da *Pneumocystis jirovecii*

Durante uno studio pilota i pazienti che hanno ricevuto TMZ e RT in concomitanza seguendo il programma di trattamento prolungato di 42 giorni, hanno mostrato di essere particolarmente a rischio di sviluppare polmonite da *Pneumocystis jirovecii*(PCP). Di conseguenza, per tutti i pazienti che ricevono TMZ e RTP in concomitanza per un regime di 42 giorni (con un massimo di 49 giorni), a prescindere dalla conta linfocitica è richiesta una profilassi contro PCP. Se si dovesse verificare linfopenia i pazienti devono continuare la profilassi fino a che la linfopenia non sia regredita ad un grado ≤1.

Si può riscontrare una più ampia ricorrenza di PCP quando TMZ viene somministrato in un regime posologico più prolungato. Comunque, tutti i pazienti trattati con TMZ, soprattutto quelli che assumono steroidi, devono essere strettamente monitorati per lo sviluppo di PCP indipendentemente dal regime posologico. Sono stati segnalati casi di insufficienza respiratoria letale in pazienti trattati con TMZ, in particolare in combinazione con desametasone o con altri steroidi.

HBV

È stata riportata epatite dovuta a riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), in alcuni casi ad esito fatale. Esperti in malattie del fegato devono essere consultati prima di iniziare il trattamento in pazienti con sierologia positiva per l'epatite B (compresi quelli con malattia attiva). Durante il trattamento i pazienti devono essere monitorati e gestiti in modo appropriato.

Epatotossicità

In pazienti trattati con TMZ (vedere paragrafo 4.8) sono stati riportati casi di danno epatico, inclusa l'insufficienza epatica fatale.
Prima di iniziare il trattamento devono essere effettuati i test di funzionalità epatica basali. Qualora fossero anormali, la decisione di iniziare il trattamento con temozolomide deve essere presa dal medico valutando il beneficio/rischio inclusa la potenziale insufficienza epatica fatale.
Per i pazienti sottoposti ad un ciclo di trattamento di 42 giorni i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti a metà ciclo. In tutti i pazienti i test di funzionalità epatica devono essere effettuati dopo ogni ciclo di trattamento. Per i pazienti con significative alterazioni della funzionalità epatica i benefici e i rischi di continuare il trattamento devono essere valutati dal medico. La tossicità epatica può verificarsi diverse settimane o più dopo l'inizio del trattamento con temozolomide.

Meningoencefalite erpetica

Successivamente alla commercializzazione sono stati osservati casi di meningoencefalite erpetica (inclusi casi fatali) in pazienti a cui era stato somministrato temozolomide in associazione a radioterapia, inclusi casi con co-somministrazione di steroidi,.

Neoplasie

Sono stati riportati molto raramente anche casi di sindrome mielodisplastica e tumori maligni secondari, compresa leucemia mieloide (vedere paragrafo 4.8).

Terapia antiemetica:
Nausea e vomito sono molto comuni con TMZ.
Prima o dopo la somministrazione di TMZ può essere indicata una terapia antiemetica.

Pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi:

E' raccomandata una profilassi antiemetica prima della dose iniziale della fase in concomitanza ed è fortemente raccomandata durante la fase in monoterapia.

Pazienti con glioma maligno in recidiva o progressione:

Nei pazienti in cui si sia verficato vomito grave (Grado 3 o 4) nei precedenti cicli di trattamento, può essere necessaria una terapia antiemetica.

Parametri di laboratorio

Nei pazienti trattati con TMZ si può verificare mielosoppressione, compresa pancitopenia prolungata, che può provocare anemia aplastica, che in alcuni casi ha portato ad un esito fatale. In alcuni casi, l'esposizione a medicinali concomitanti associati ad anemia aplastica, compresi carbamazepina, fenitoina, e sulfametossazolo/trimetoprim, complica la valutazione. Prima della somministrazione devono essere soddisfatti i seguenti parametri di laboratorio: CAN $\geq$1,5 x 10^9/l e conta piastrinica $\geq$100 x 10^9/l. Il Giorno 22 (21 giorni dopo la prima somministrazione) ed entro le 48 ore successive deve essere effettuato un esame emocromocitometrico completo e con frequenza settimanale finchè CAN sia > 1,5 x 10^9/l e la conta piastrinica sia > 100 x 10^9/l. Se CAN si riduce a < 1,0 x 10^9/l o la conta delle piastrine è < 50 x10^9/l durante un ciclo, il dosaggio del ciclo successivo deve essere ridotto di un livello (vedere paragrafo 4.2). I livelli di dose sono 100 mg/m^2, 150 mg/m^2, e 200 mg/m^2. La dose più bassa raccomandata è di 100 mg/m^2.

Popolazione pediatrica

Non c'è esperienza clinica in merito all'uso di TMZ in bambini al di sotto dei 3 anni di età.
L'esperienza clinica in bambini più grandi e adolescenti è molto limitata (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Pazienti anziani (>70 anni di età)

Pazienti anziani sembrano maggiormente esposti al rischio di neutropenia e trombocitopenia rispetto a quelli più giovani. Pertanto TMZ deve essere somministrato con particolare attenzione ai pazienti anziani.

Pazienti di sesso femminile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza durante il trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Pazienti di sesso maschile

Gli uomini in trattamento con TMZ devono essere avvertiti di non concepire un figlio per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Lattosio

Questo medicinale contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

In uno studio separato di fase I, la somministrazione di TMZ con ranitidina non ha prodotto alterazioni sull'assorbimento della temozolomide né sull'esposizione al suo metabolita attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC).

La somministrazione di TMZ con il cibo determina un calo del 33 % nella C_{max} e del 9% nell'area sotto la curva (AUC).
Poichè non si può escludere che la variazione della C_{max} abbia significato clinico, Temozolomide Accord deve essere somministrato senza cibo.

Dalla valutazione farmacocinetica della popolazione di studi di fase II è emerso che la somministrazione contemporanea di desametasone, proclorperazina, fenitoina, carbamazepina, ondansetron, antagonisti dei recettori H_2 o fenobarbitale non hanno alterato la clearance di TMZ. La contemporanea somministrazione di acido valproico era associata ad un calo lieve, ma statisticamente significativo, della clearance di TMZ.

Non sono stati effettuati studi per determinare l'effetto di TMZ sul metabolismo o eliminazione degli altri medicinali. Tuttavia, poichè TMZ non subisce metabolismo epatico ed è caratterizzata da un basso legame proteico, è improbabile che influisca sulla farmacocinetica degli altri prodotti medicinali (vedere paragrafo 5.2).

L'uso di TMZ in associazione con altri agenti mielosoppressivi può incrementare la possibilità di mielosoppressione.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo per evitare la gravidanza durante il trattamento con TMZ e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Gravidanza

Non sono disponibili dati su donne gravide. E' stata dimostrata la tossicità teratogena e/o fetale in studi preclinici, condotti su ratti e conigli trattati con temozolomide 150 mg/m^2, (vedere paragrafo 5.3). Temozolomide Accord non deve essere somministrata a donne gravide. Se viene preso in considerazione l'uso in gravidanza, la paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se TMZ sia escreta nel latte umano; pertanto, l'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con TMZ.

Fertilità maschile

TMZ può avere effetti genotossici. Pertanto gli uomini in trattamento con TMZ devono utilizzare un efficace metodo contraccettivo e devono essere avvertiti di non concepire un figlio per almeno 3 mesi dopo l'ultima dose e di informarsi sulla crio-conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento a causa della possible, irreversibile infertilità legata alla terapia con TMZ.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

TMZ altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari per l'insorgenza di senso di affaticamento e sonnolenza. (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Esperienza dagli studi clinici

Nei pazienti trattati con TMZ negli studi clinici, le reazioni avverse più comuni sono state nausea, vomito, stipsi, anoressia, cefalea, affaticabilità, convulsioni ed eruzione cutanea. La maggior parte delle reazioni avverse di tipo ematologico sono riportate come comuni; la frequenza dei valori di laboratorio di Gradi 3-4 è riportata dopo la Tabella 4.

In pazienti con glioma in recidiva o progressione, nausea (43 %) e vomito (36 %) sono stati solitamente di Grado 1 o 2 (0 – 5 episodi di vomito in 24 ore), auto-limitanti o rapidamente controllati dalla terapia anti-emetica convenzionale. L'incidenza di nausea e vomito severi è stata pari al 4 %.

Tabella delle reazioni avverse
Le reazioni avverse osservate negli studi clinici e riportate durante l'uso post-marketing di TMZ sono elencate nella Tabella 4. Queste reazioni sono classificate in accordo alla Classificazione Sistemica Organica e alla frequenza. Le classi di frequenza sono definite in accordo alle seguenti convenzioni: molto comune (≥1/10); Comune (≥1/100 a <1/10); Non comune (≥1/1.000 a <1/100); Raro (≥1/10.000 a <1/1.000); Molto raro (<1/10.000); Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide	
Infezioni ed infestazioni	
Comune:	Infezioni, herpes zoster, faringite[a], candidiasi orale
Non comune:	Infezione opportunistica (compresa PCP), sepsi[†], meningoencefalite erpetica[†], infezione da citomegalovirus (CMV), riattivazione di infezione da citomegalovirus (CMV), infezione da virus dell'epatite B[†], *herpes simplex*, riattivazione di infezione, infezione di ferita, gastroenterite[b]
Tumori benigni, maligni e non specificati	
Non comune:	Sindrome mielodisplastica (MDS), tumori secondari, compresa la leucemia mieloide

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide	
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Comune:	Neutropenia febbrile, neutropenia, trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, anemia
Non comune:	Pancitopenia prolungata, anemia aplastica[†], pancitopenia, petecchie
Disturbi del sistema immunitario	
Comune:	Reazione allergica
Non comune:	Anafilassi
Patologie endocrine	
Comune:	Sindrome Cushingoide[c]
Non comune:	Diabete insipido
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Molto comune:	Anoressia
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Ipopotassiemia, fosfatasi alcalina aumentata
Disturbi psichiatrici	
Comune:	Agitazione, amnesia, depressione, ansia, confusione, insonnia
Non comune:	Disturbo del comportamento, labilità emotiva, allucinazione, apatia
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Convulsioni, emiparesi, afasia/disfasia, cefalea
Comune:	Atassia, disturbo dell'equilibrio, disturbo cognitivo, concentrazione compromessa, coscienza ridotta, capogiro, ipoestesia, memoria compromessa, disturbo neurologico, neuropatia[d], parestesia, sonnolenza, disturbo della parola, alterazione del gusto, tremore
Non comune:	Stato epilettico, emiplegia, disturbo extrapiramidale, parosmia, andatura anormale, iperestesia, disturbo sensoriale, coordinazione anormale
Patologie dell'occhio	
Comune:	Emianopia, visione offuscata, disturbo della visione[e], difetto del campo visivo, diplopia, dolore oculare
Non comune:	Acuità visiva ridotta, occhi secchi
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Comune:	Sordità[f], vertigini, tinnito, otalgia[g]
Non comune:	Compromissione dell'udito, iperacusia, otite media

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide	
Patologie cardiache	
Non comune:	Palpitazione
Patologie vascolari	
Comune:	Emorragia, embolia polmonare, trombosi venosa profonda, ipertensione
Non comune:	Emorragia cerebrale, rossore, vampate di calore
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Infezione polmonare, dispnea, sinusite, bronchite, tosse, infezione delle vie respiratorie superiori
Non comune:	Insufficienza respiratoria[†], polmonite interstiziale/polmonite, fibrosi polmonare, congestione nasale
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, stipsi, nausea, vomito
Comune:	Stomatite, dolore addominale[h], dispepsia, disfagia
Non comune:	Distensione dell'addome, incontinenza fecale, disturbo gastrointestinale, emorroidi, bocca secca
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Insufficienza epatica[†], danno epatico, epatite, colestasi, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Eruzione cutanea, alopecia
Comune:	Eritema, cute secca, prurito
Non comune:	Necrolisi epidermica tossica, sindrome di Stevens-Johnson, angioedema, eritema multiforme, eritrodermia, esfoliazione cutanea, reazione di fotosensibilità, orticaria, esantema, dermatite, sudorazione aumentata, pigmentazione anormale
Non nota:	Reazione a farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Comune:	Miopatia, debolezza muscolare, artralgia, dolore dorsale, dolore muscoloscheletrico, mialgia
Patologie renali e urinarie	
Comune:	Frequenza della minzione, incontinenza urinaria
Non comune:	Disuria
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Non comune:	Emorragia vaginale, menorragia, amenorrea, vaginite, dolore mammario, impotenza

Tabella 4. Reazioni avverse in pazienti trattati con temozolomide	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento
Comune:	Febbre, sintomi simili-influenzali, astenia, malessere, dolore, edema, edema periferico[i]
Non comune:	Condizione aggravata, brividi febbrili, edema della faccia, alterazione del colore della lingua, sete, patologia dei denti
Esami diagnostici	
Comune:	Enzimi epatici aumentati[j], peso diminuito, peso aumentato
Non comune:	Gamma-glutamiltransferasi aumentata
Traumatismo, intossicazioni e complicazioni da procedura	
Comune:	Lesione da radiazioni[k]

[a] Comprende faringite, faringite nasofaringea, faringite streptococcica
[b] Comprende gastroenterite, gastroenterite virale
[c] Comprende sindrome Cushingoide, sindrome di Cushing
[d] Comprende neuropatia, neuropatia periferica, polineuropatia, neuropatia sensitiva periferica, neuropatia motoria periferica
[e] Comprende compromissione della visione, patologia dell'occhio
[f] Comprende sordità, sordità bilaterale, sordità neurosensoriale, sordità monolaterale
[g] Comprende otalgia, fastidio auricolare
[h] Comprende dolore addominale, dolore addominale inferiore, dolore addominale superiore, fastidio addominale
[i] Comprende edema periferico, tumefazione periferica
[j] Comprende test della funzionalità epatica aumentato, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata, enzimi epatici aumentati
[k] Comprende lesione da radiazioni, lesione cutanea da radiazioni
[†] Compresi casi con esito fatale

Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

Risultati di laboratorio

E' stata riscontrata mielosoppressione (neutropenia e trombocitopenia), che è la nota tossicità dose limitante per la maggior parte degli agenti citotossici, compresa TMZ. Quando l'alterazione dei parametri di laboratorio si somma agli effetti indesiderati durante la fase concomitante e la fase in monoterapia, nell'8% dei pazienti si è osservata una alterazione dei neutrofili di Grado 3 o 4 comprendente eventi neutropenici. Nel 14% dei pazienti che hanno ricevuto TMZ sono state osservate alterazioni trombocitiche di Grado 3 o 4, compresi eventi trombocitopenici.

Glioma maligno in recidiva o progressione

Risultati di laboratorio:

Trombocitopenia e neutropenia di grado 3 o 4 si sono verificate rispettivamente nel 19 % e 17 % dei pazienti trattati per glioma maligno. Ciò ha determinato ospedalizzazione e/o interruzione del trattamento con TMZ rispettivamente nell'8% e 4%. La mielosoppressione era prevedibile (solitamente entro i primi cicli, con il nadir tra il Giorno 21 e il Giorno 28), ed il recupero è stato rapido solitamente in 1-2 settimane. Non è stata osservata evidenza di mielosoppressione cumulativa.

La presenza di trombocitopenia può aumentare il rischio di sanguinamento e la presenza di neutropenia o leucopenia quello di infezioni.

Sesso

In un'analisi farmacocinetica di popolazione derivante da studi clinici, vi erano 101 soggetti femmine e 169 maschi per i quali era disponibile la conta di neutrofili al nadir e 110 soggetti femmine e 174 maschi per i quali era disponibile la conta delle piastrine al nadir. Sono state riscontrate frequenze più elevate di neutropenia di Grado 4 (CAN < 0,5 x 10^9/l), 12% contro 5%, e trombocitopenia (< 20 x 10^9/l), 9 % contro 3 %, nelle donne rispetto agli uomini, al primo ciclo di terapia. In un set di dati relativi a 400 soggetti con glioma ricorrente, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nell'8% di soggetti femmine contro il 4 % di maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'8 % di soggetti femmine contro il 3% di maschi, al primo ciclo di terapia. In uno studio con 288 soggetti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, la neutropenia di Grado 4 si è verificata nel 3 % dei soggetti femmine contro lo 0% dei maschi e la trombocitopenia di Grado 4 nell'1% di soggetti femmine contro lo 0% di maschi, al primo ciclo di terapia.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco encefalico o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. Sebbene i dati siano limitati, ci si aspetta che la tolleranza nei bambini sia simile a quella degli adulti. Non è stata stabilita la sicurezza di TMZ nei bambini di età inferiore a 3 anni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Sono state valutate clinicamente in pazienti dosi di 500, 750, 1.000, e 1.250 mg/m^2 (dose totale per ciclo nei 5 giorni). La tossicità ematologica è stata dose-limitante ed è stata riportata ad ogni dose ma è attesa come più grave alle dosi più alte. Un paziente ha assunto un sovradosaggio di 10.000 mg (dose totale per singolo ciclo, in 5 giorni) e le reazioni avverse riportate sono state pancitopenia, piressia, insufficienza multiorgano e morte. Sono stati riportati casi di pazienti che hanno assunto la dose raccomandata per più di 5 giorni (fino a 64 giorni) riportando reazioni avverse che includevano ablazione midollare, con o senza infezione, in alcuni casi grave e prolungata e risultante in morte. In caso di sovradosaggio, è necessaria la valutazione ematologica. Misure di supporto devono essere istituite secondo necessità.

5 PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici - Altri agenti alchilanti, codice ATC L01A X03

Meccanismo d'azione

La temozolomide è un triazene che va incontro ad una rapida conversione chimica, a pH fisiologico, nell'attivo monometil triazenoimidazolo carbossamide (MTIC). Si pensa che la citotossicità dell'MTIC sia dovuta principalmente alla alchilazione alla posizione O^6 della guanina con un'ulteriore

alchilazione alla posizione N^7. Si pensa che le lesioni citotossiche che si sviluppano conseguentemente coinvolgano la riparazione aberrante dell'addotto metilico.

Efficacia e sicurezza clinica

Glioblastoma multiforme di nuova diagnosi

Un totale di 573 pazienti sono stati randomizzati a ricevere o TMZ + RT (n=287) oppure RT da sola (n=286). I pazienti del braccio TMZ + RT hanno ricevuto in concomitanza temozolomide (75 mg/m^2) una volta al giorno, iniziando al primo giorno della RT fino all'ultimo giorno della RT, per 42 giorni (con un massimo di 49 giorni). Questa fase è stata seguita dalla somministrazione in monoterapia di TMZ (150 - 200 mg/m^2) nei Giorni 1 - 5 di ciascun ciclo di 28 giorni, fino a un massimo di 6 cicli, iniziando 4 settimane dopo la fine della RT. I pazienti nel braccio di controllo hanno ricevuto solo RT. Durante la RT e la terapia combinata con TMZ è stata richiesta una profilassi contro la polmonite da *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (PCP).

TMZ è stata somministrata come terapia di salvataggio nella fase di follow-up in 161 pazienti dei 282 (57%) nel braccio della sola RT e in 62 pazienti dei 277 (22%) nel braccio TMZ + RT.

L'*hazard ratio* (HR) per la sopravvivenza totale è stato 1,59 (95% CI for HR=1,33 -1,91) con un log-rank p < 0.0001 a favore del braccio TMZ. La probabilità stimata di sopravvivenza a 2 o più anni (26% vs. 10%) è più alta nel braccio di RT + TMZ. L'aggiunta di TMZ concomitante a RT, seguita da TMZ in monoterapia, nel trattamento dei pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, ha dimostrato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza totale (OS) rispetto a RT da sola (Figura 1).

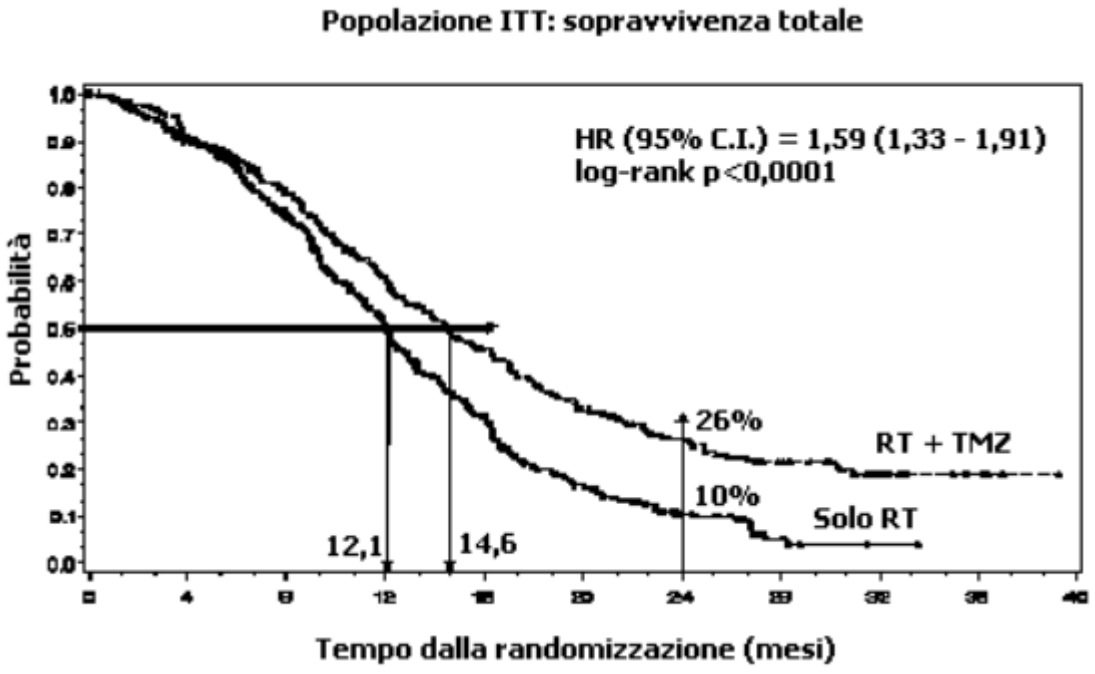

Figura 1 Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza totale (popolazione intent-to-treat)

I risultati dello studio non sono stati in linea nel sottogruppo di pazienti con un basso performance status (WHO PS=2, n=70), in cui la sopravvivenza totale e il tempo di progressione furono simili in entrambi i bracci. Tuttavia, in questo gruppo di pazienti non sembra essere presente un livello di rischio non accettabile.

Glioma maligno in recidiva o progressione

I dati di efficacia clinica sui pazienti con glioblastoma multiforme (performance status secondo Karnofsky [KPS] ≥70), progressivo o recidivato dopo intervento chirurgico e RT, sono stati ottenuti in

due studi clinici con TMZ orale. Uno condotto su 138 pazienti (il 29% dei quali aveva precedentemente ricevuto chemioterapia) era non comparativo e l'altro, condotto con TMZ rispetto alla procarbazina su 225 pazienti (il 67% dei quali era stato precedentemente sottoposto a chemioterapia a base di nitrosurea) era randomizzato con controllo attivo. In entrambi gli studi l'endpoint primario era costituito dalla sopravvienza libera da progressione di malattia (PFS) definita mediante scansione MRI o peggioramento neurologico. Nello studio non comparativo, la PFS a 6 mesi era pari al 19%, la sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 2,1 mesi e la sopravvienza mediana globale è stata di 5,4 mesi. L'incidenza della rispsota obiettiva (ORR) basata sulla scansione MRI è stata pari all'8%.

Nello studio randomizzato con controllo attivo, la PFS a 6 mesi è stata significativamente maggiore per TMZ che per la procarbazina (21% vs. 8% rispettivamente – chi-quadrato p = 0,008) con una PFS mediana rispettivamente di 2,89 e di 1,88 mesi (test log rank p = 0,0063). La sopravvivenza mediana per TMZ e procarbazina è stata rispettivamente 7,34 e 5,66 mesi (test log rank p = 0,33). A 6 mesi la percentuale di pazienti sopravvienti è stata significativamente maggiore nel braccio di TMZ (60%) che in quello della procarbazina (44%) (chi-quadrato p = 0,019). Un beneficio è stato riscontrato nei pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia con un KPS di $\geq$ 80.

I dati sul tempo di peggioramento dello stato neurologico sono stati favorevoli per TMZ rispetto alla procarbazina come anche i dati sul tempo di peggioramento del performance status (diminuzione di KPS a < 70 o un calo di almeno 30 punti). I tempi mediani di progressione in questi endpoint sono stati da 0,7 a 2,1 mesi più lunghi per TMZ che per la procarbazina (test log rank p = < 0,01 a 003).

Astrocitoma anaplastico ricorrente

In uno studio multicentrico, globale, prospettico di fase II atto a valutare la sicurezza e l'efficacia di TMZ orale nel trattamento di pazienti con astrocitoma anaplastico alla prima recidiva, la PFS a 6 mesi è stata pari al 46%. La PFS mediana è stata di 5,4 mesi. La sopravvienza mediana globale era di 14,6 mesi. Il tasso di risposta, basato sulla valutazione del revisore centrale, è stato del 35% (13 RC e 43 RP) per il gruppo di popolazione intent-to-treat (ITT) n=162. Per 43 pazienti è stata riportata malattia stabile.

La sopravvivenza a 6 mesi libera da eventi per la popolazione ITT, è stata del 44% con una sopravvivenza mediana libera da eventi di 4,6 mesi; tali risultati sono simili a quelli per la sopravvivenza senza progressione. Per quanto riguarda la popolazione eleggibile per istologia, i risultati di efficacia sono stati simili. L'ottenimento di una rispsota radiologica obiettiva o il mantenimento dell'assenza di progressione è stato fortemente associato al mantenimento o al miglioramento della qualità della vita.

Popolazione pediatrica

TMZ orale è stata studiata in pazienti pediatrici (di età compresa tra 3 e 18 anni) con glioma ricorrente al tronco cerebrale o astrocitoma di grado elevato ricorrente, in un regime di somministrazione giornaliero per 5 giorni ogni 28 giorni. La tolleranza a TMZ è risultata simile agli adulti.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

TMZ viene spontaneamente idrolizzata a pH fisiologico primariamente nella forma attiva, 3-metil-(triazen-1-yl)imidazolo-4-carbossamide (MTIC). MTIC viene spontaneamente idrolizzato a 5-amino-imidazolo-4-carbossamide (AIC), un noto intermedio nella biosintesi della purina e dell'acido nucleico, ed a metilidrazina, che è ritenuto essere la forma alchilante attiva. Si ritiene che la citotossicità del MTIC sia dovuta primariamente all'alchilazione del DNA principalmente nelle posizioni O^6 e N^7 della guanina. Per quanto riguarda la AUC di TMZ, l'esposizione a MTIC ed AIC è ~ 2,4% e 23%, rispettivamente. *In vivo*, $t_{1/2}$ di MTIC è risultato simile a quello di TMZ, e pari a 1,8 h.

Assorbimento

Dopo somministrazione orale in pazienti adulti, TMZ viene assorbita rapidamente, con concentrazioni massime raggiunte già 20 minuti dopo la dose (tempi medi fra 0,5 e 1,5 ore). Dopo somministrazione orale di TMZ marcata con ^{14}C, l'escrezione fecale media di ^{14}C nei 7 giorni successivi alla dose era pari allo 0,8% a dimostrazione di un completo assorbimento.

Distribuzione

TMZ è caratterizzata da una bassa tendenza a legarsi alle proteine (dal 10% al 20%), e quindi non si prevede che interagisca con agenti che si legano fortemente alle proteine.

Gli studi PET nell'uomo insieme ai dati preclinici suggeriscono che TMZ attraversa rapidamente la barriera emato-encefalica ed è presente nel fluido cerebrospinale CSF. La penetrazione nel CSF è stata confermata in un paziente; l'esposizione del CSF calcolata sulla base dell'AUC di TMZ, era circa il 30% di quella del plasma, risultato coerente con i dati nell'animale.

Eliminazione

L'emivita ($t_{1/2}$) nel plasma è di circa 1,8 ore. La via principale di eliminazione di ^{14}C è la renale. In seguito a somministrazione orale dal 5% al 10% circa della dose viene recuperata immodificata nelle urine nelle 24 ore ed il resto escreto come acido temozolomide, 5-aminoimidazolo-4-carbossamide (AIC) o come metaboliti polari non identificati.

Le concentrazioni plasmatiche aumentano in modo dose-correlato. La clearance plasmatica, il volume di distribuzione e il tempo di dimezzamento sono indipendenti dalla dose.

Popolazioni speciali

L'analisi della farmacocinetica di popolazione ha evidenziato che la clearance plasmatica di TMZ era indipendente dall'età, dalla funzione renale e dall'uso di tabacco. In uno studio separato di farmacocinetica, i profili della farmacocinetica plasmatica in pazienti con insufficienza epatica da lieve a moderata erano simili a quelli osservati in pazienti con funzione epatica normale.

I pazienti pediatrici avevano una AUC più alta rispetto ai pazienti adulti; tuttavia la dose massima tollerata (MDT) era di 1.000 mg/m^2 per ciclo sia nei bambini che negli adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Sono stati condotti studi di tossicità per ciclo singolo (5 giorni di trattamento e 23 senza trattamento), per tre e sei cicli nel ratto e nel cane. I bersagli primari di tossicità includevano il midollo osseo, il sistema linforeticolare, i testicoli, e il tratto gastrointestinale, e a dosi maggiori che risultavano letali tra il 60% e il 100% dei ratti e cani esaminati, si è verificata degenerazione della retina. La maggior parte degli effetti tossici si sono rivelati reversibili, fatta eccezione per le reazioni avverse a carico del sistema riproduttivo maschile e per la degenerazione retinica. Tuttavia, poichè le dosi che determinano la degenerazione retinica sono comprese nell'intervallo delle dosi letali, e non sono stati osservati effetti confrontabili negli studi clinici, non è stata attribuita rilevanza clinica a questo risultato.

TMZ è un agente alchilante embriotossico, teratogeno e genotossico. TMZ è più tossica nel ratto e nel cane che nell'uomo, e il dosaggio clinico si avvicina alla minima dose letale per ratto e cane. La riduzione dose-correlata di leucociti e piastrine sembra essere un indicatore significativo della tossicità. Nello studio a sei cicli nel ratto sono state osservate varie neoplasie che includevano carcinoma mammario, cheratoacantoma della pelle, adenoma a cellule basali mentre negli studi sul cane non sono stati osservati né tumori né alterazioni pre-neoplastiche. I ratti sembrano essere particolarmente sensibili agli effetti oncogeni di TMZ, i primi tumori compaiono entro 3 mesi dall'inizio della somministrazione. Questo periodo di latenza è molto breve anche per un agente alchilante.

I risultati del test Ames/salmonella e del test di aberrazione cromosomica del linfocita di sangue periferico umano (HPBL) hanno mostrato risposta positiva di mutagenicità.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Capsule rigide da 5 mg
Contenuto della capsula:
Lattosio anidro,
Silice colloidale anidra,
Sodio amido glicolato tipo A,
Acido tartarico,
Acido stearico.

Testa della capsula:
Gelatina,
Acqua,
Titanio diossido (E171),
Ferro ossido giallo (E172),
Carminio d'indaco (E132).

Inchiostro di stampa:
Gomma lacca,
Glicole propilenico,
Ferro ossido nero (E 172),
Potassio idrossido.

Capsule rigide da 20 mg
Contenuto della capsula:
Lattosio anidro,
Silice colloidale anidra,
Sodio amido glicolato tipo A,
Acido tartarico,
Acido stearico.

Testa della capsula:
Gelatina,
Acqua,
Titanio diossido (E171),
Ferro ossido giallo (E172).

Inchiostro di stampa:
Gomma lacca,
Glicole propilenico,
Ferro ossido nero (E 172),
Potassio idrossido.

Capsule rigide da 100 mg
Contenuto della capsula:
Lattosio anidro,
Silice colloidale anidra,
Sodio amido glicolato tipo A,
Acido tartarico,
Acido stearico.

Testa della capsula:
Gelatina,
Acqua,
Titanio diossido (E171),
Ferro ossido rosso (E172).

Inchiostro di stampa:
Gomma lacca,
Glicole propilenico,
Ferro ossido nero (E 172),
Potassio idrossido.

Capsule rigide da 140 mg
Contenuto della capsula:
Lattosio anidro,
Silice colloidale anidra,
Sodio amido glicolato tipo A,
Acido tartarico,
Acido stearico.

Testa della capsula:
Gelatina,
Acqua,
Titanio diossido (E171),
Carminio d'indaco (E132).

Inchiostro di stampa:
Gomma lacca,
Glicole propilenico,
Ferro ossido nero (E 172),
Potassio idrossido.

Capsule rigide da 180 mg
Contenuto della capsula:
Lattosio anidro,
Silice colloidale anidra,
Sodio amido glicolato tipo A,
Acido tartarico,
Acido stearico.

Testa della capsula:
Gelatina,
Acqua,
Titanio diossido (E171),
Ferro ossido giallo (E172),
Ferro ossido rosso (E172).

Inchiostro di stampa:
Gomma lacca,
Glicole propilenico,
Ferro ossido nero (E 172),
Potassio idrossido.

Capsule rigide da 250 mg
Contenuto della capsula:
Lattosio anidro,
Silice colloidale anidra,

Sodio amido glicolato tipo A,
Acido tartarico,
Acido stearico.

Testa della capsula:
Gelatina,
Acqua,
Titanio diossido (E171).

Inchiostro di stampa:
Gomma lacca,
Glicole propilenico,
Ferro ossido nero (E 172),
Potassio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Flacone
Non conservare al di sopra dei 25 °C.
Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nel flacone originale.
Tenere il flacone ben chiuso.

Bustina
Non conservare al di sopra dei 25 °C.
Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone
Flaconi di vetro tipo III ambrato con chiusure in polipropilene a prova di bambino e un essiccante, contenenti 5 o 20 capsule.
La confezione contiene un flaconcino.

Bustina
Bustina di poliestere/ alluminio/ polietilene (PET/ allu/ PE).
Ogni bustina contiene 1 capsula rigida.
Confezione da 5 o 20 capsule rigide sigillate individualmente nelle bustine.

È possible che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non aprire le capsule. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto della polvere in essa contenuta con la pelle o le mucose. Se Temozolomide Accord venisse a contatto con la pelle o le mucose, lavare immediatamente ed accuratamente l'area interessata con acqua e sapone.

I pazienti devono essere avvisati di tenere le capsule fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Capsule rigide da 5 mg
EU/1/10/615/001
EU/1/10/615/002
EU/1/10/615/025
EU/1/10/615/026

Capsule rigide da 20 mg
EU/1/10/615/005
EU/1/10/615/006
EU/1/10/615/027
EU/1/10/615/028

Capsule rigide da 100 mg
EU/1/10/615/009
EU/1/10/615/010
EU/1/10/615/029
EU/1/10/615/030

Capsule rigide da 140 mg
EU/1/10/615/013
EU/1/10/615/014
EU/1/10/615/031
EU/1/10/615/032

Capsule rigide da 180 mg
EU/1/10/615/017
EU/1/10/615/018
EU/1/10/615/033
EU/1/10/615/034

Capsule rigide da 250 mg
EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022
EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 March 2010
Data del rinnovo più recente: 12 gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu/

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,
Paesi Bassi

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grecia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (Vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/834/CE ed eventuali successivi aggiornamenti pubblicati sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 5mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
Conservare nel flacone originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/615/001
(5 capsule rigide flacone vetro)
EU/1/10/615/002
(20 capusle rigide flacone vetro)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 5mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARI

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 20 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle interne. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.

Conservare nel flacone originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/615/005
(5 capsule rigide flacone vetro)
EU/1/10/615/006
(20 capusle rigide flacone vetro)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 20mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 100 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
Conservare nel flacone originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/615/009 (5 capsule rigide flacone vetro)
EU/1/10/615/010 (20 capusle rigide flacone vetro)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 100mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 140 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
Conservare nel flacone originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/615/013 (5 capsule rigide flacone vetro)
EU/1/10/615/014 (20 capusle rigide flacone vetro)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 140mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 180 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
Conservare nel flacone originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/615/017 (5 capsule rigide flacone vetro)
EU/1/10/615/018 (20 capusle rigide flacone vetro)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 180mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

ASTUCCIO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 250 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
Conservare nel flacone originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/10/615/021 (5 capsule rigide flacone vetro)
EU/1/10/615/022 (20 capusle rigide flacone vetro)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 250mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 5 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 20 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 100 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 140 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 180 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA FLACONE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 250 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

Scad.:

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

5 capsule rigide
20 capsule rigide

6. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 5 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 5 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 5mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 20 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 20 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 20mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 100 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 100 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 100mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 140 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 140 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.
Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 140mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 180 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 180 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 180mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Temozolomide Accord 250 mg capsule rigide
temozolomide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida contiene 250 mg di temozolomide

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

5 capsule rigide
20 capsule rigide

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, preferibilmente in un armadietto chiuso a chiave.
L'ingestione accidentale può essere letale per i bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico.
Non aprire, frantumare o masticare le capsule, ingoiarle intere. Se una capsula fosse danneggiata, evitare il contatto con la pelle, gli occhi e il naso.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.:

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Non conservare a temperatura superiore ai 25ºC.

Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto:

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Temozolomide 250mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 5 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula rigida

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 20 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula rigida

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 100 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula rigida

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 140 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula rigida

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 180 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula rigida

6. ALTRO

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA BUSTINA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Temozolomide Accord 250 mg capsule rigide
temozolomide
Uso orale

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP:

4. NUMERO DI LOTTO

Lot:

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

1 capsula rigida

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo:informazioni per l'utilizzatore

Temozolomide Accord 5 mg capsule rigide
Temozolomide Accord 20 mg capsule rigide
Temozolomide Accord 100 mg capsule rigide
Temozolomide Accord 140 mg capsule rigide
Temozolomide Accord 180 mg capsule rigide
Temozolomide Accord 250 mg capsule rigide
temozolomide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Temozolomide Accord e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Temozolomide Accord
3. Come prendere Temozolomide Accord
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Temozolomide Accord
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Temozolomide Accord e a cosa serve

Temozolomide è un medicinale antitumorale.

Le capsule di Temozolomide Accord sono usate per il trattamento di forme specifiche di tumore al cervello:

- negli adulti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi. Temozolomide è inizialmente usato in associazione alla radioterapia (fase di trattamento concomitante) e successivamente da solo (fase di trattamento in monoterapia).
- Nei bambini di età uguale e superiore a 3 anni e nei pazienti adulti con glioma maligno, come glioblastoma multiforme o astrocitoma anaplastico. Temozolomide è usato in questi tumori che manifestino ricaduta o progressione dopo la terapia standard.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Temozolomide Accord

Non prenda Temozolomide Accord

- se è allergico alla temozolomide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di Temozolomide Accord (elencati nel paragrafo 6).
- se ha avuto una reazione allergica ad un altro farmaco anti-tumorale denominato dacarbazina. Segni di reazione allergica includono sensazione di prurito, mancanza di fiato o sibilo, gonfiore della faccia, delle labbra, della lingua o della gola.
- se il numero delle sue cellule del sangue è ridotto (mielosoppressione), come il numero dei globuli bianchi e delle piastrine. Queste cellule del sangue sono importanti per combattere le

infezioni e per una coagulazione del sangue corretta. Il medico le farà fare gli esami del sangue per essere sicuro che il numero di queste cellule sia sufficiente per iniziare il trattamento.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Temozolomide Accord

- poiché deve essere attentamente tenuto sotto osservazione per lo sviluppo di una grave forma di infezione del torace detta polmonite da *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Se è un paziente di nuova diagnosi (glioblastoma multiforme) può esserle somministrato Temozolomide Accord per 42 giorni in associazione a radioterapia. In questo caso, il medico le prescriverà anche medicinali per aiutarla a prevenire questo tipo di polmonite (PCP).

- se ha mai avuto o potrebbe avere attualmente in corso un'infezione da epatite B. Questo perché Temozolomide Accord potrebbe causare una riattivazione dell'epatite B, che in alcuni casi può essere fatale. Prima di iniziare il trattamento i pazienti saranno attentamente controllati dal medico per verificare se ci sono segni di questa infezione.

- se ha un basso numero di globuli rossi (anemia), di globuli bianchi e piastrine, o problemi di coagulazione del sangue prima dell'inizio del trattamento, o se li sviluppa durante il trattamento. Il medico potrà decidere di ridurre la dose. In casi gravi il medico può interrompere, sospendere o cambiare il trattamento. Può anche aver bisogno di altri trattamenti. In alcuni casi, può essere necessario sospendere la somministrazione di temozolomide. Inoltre, campioni del suo sangue verranno analizzati frequentemente durante il trattamento per controllare gli effetti indesiderati di Temozolomide Accord sulle cellule del suo sangue.

- poiché può avere un basso rischio di sviluppare altre alterazioni delle cellule del sangue, compresa leucemia.

- se ha nausea (sensazione di malessere allo stomaco) e/o vomito, che rappresentano effetti indesiderati molto comuni di temozolomide (vedere paragrafo 4), il medico può prescriverle un medicinale per aiutarla a prevenire il vomito.
  Se vomita spesso prima o durante il trattamento, chieda al medico il momento più opportuno per assumere temozolomide fino a che il vomito sia sotto controllo. In caso di vomito dopo assunzione di una dose, non ne assuma una seconda nello stesso giorno.

- se lei dovesse avere febbre o sintomi di un'infezione contatti immediatamente il medico.

- se ha più di 70 anni, potrebbe avere una maggiore predisposizione alle infezioni, lividi o sanguinamento.

- se ha problemi al fegato o ai reni, la sua dose di temozolomide potrebbe dover essere aggiustata.

Bambini e adolescenti
Non dia questo medicinale a bambini di età inferiore a 3 anni perché non è stato studiato. Ci sono informazioni limitate in pazienti di età superiore a 3 anni che hanno preso Temozolomide Accord.

Altri medicinali e Temozolomide Accord

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità
Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Questo perché non deve essere trattata con Temozolomide Accord in gravidanza a meno che non sia chiaramente indicato dal medico.

Precauzioni contraccettive efficaci devono essere adottate dalle pazienti di sesso femminile in età fertile durante il trattamento con Temozolomide Accord e per almeno 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Deve interrompere l'allattamento se è in trattamento con Temozolomide Accord.

Fertilità maschile
Temozolomide Accord può causare infertilità permanente. I pazienti maschi devono usare un efficace metodo contraccettivo e non cercare di avere un figlio per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. È raccomandato informarsi sulla conservazione dello sperma prima dell'inizio del trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Temozolomide può causarle stanchezza o sonnolenza. In tal caso non guidi né utilizzi strumenti o macchinari o bicicletta finché non vede gli effetti che questo medicinale ha su di lei (vedere paragrafo 4).

Temozolomide Accord contiene lattosio

Questo medicinale contienelattosio (un tipo di zucchero). Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

Temozolomide Accord contiene sodio
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come prendere Temozolomide Accord

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Come aprire la bustina
Piegare e strappare la bustina lungo la linea di piegatura con la tacca che si trova all'angolo della bustina.

Temozolomide deve essere prescritta solo da uno specialista con esperienza nel trattamento dei tumori cerebrali.

Dosaggio e durata del trattamento

Il medico determinerà la sua dose di temozolomide. Essa dipende dalla sua taglia (altezza e peso) e, se ha un tumore ricorrente, dall'eventuale precedente trattamento chemioterapico. Possono essere prescritti altri medicinali (anti-emetici) da assumere prima e/o dopo aver assunto temozolomide per evitare o controllare la nausea e il vomito.

Assuma la dose prescritta di Temozolomide Accord una volta al giorno. Assuma il medicinale a stomaco vuoto; per esempio, almeno un'ora prima della colazione. Ingoi la(e) capsula(e) intera(e) con un bicchiere di acqua. Non aprire, né schiacciare o masticare le capsule.

Se una capsula fosse danneggiata, eviti il contatto della polvere in essa contenuta con la pelle, con gli occhi o il naso. Eviti di inalare la polvere. Se accidentalmente un pò di polvere dovesse venire a contatto con gli occhi o il naso, risciacqui con acqua l'area interessata.

Se sta assumendo Temozolomide Accord in combinazione con radioterapia (pazienti diagnosticati per la prima volta):

Mentre la radioterapia è in corso il medico inizierà temozolomide alla dose di 75 mg/m² e il dosaggio giornaliero che assumerà dipende dalla sua altezza e peso. Lei assumerà questa dose ogni giorno per 42 giorni (fino a 49 giorni) in associazione alla radioterapia. Sulla base del numero delle sue cellule del sangue e di come lei tollera temozolomide, la dose potrà essere ritardata o interrotta.

Una volta che la radioterapia è completata, lei interromperà il trattamento per 4 settimane. Questo darà al suo organismo una possibilità di recupero.
Poi, lei inizierà la monoterapia.

Durante la fase in monoterapia, la dose e il modo di assumere Temodal saranno differenti. Il medico stabilirà la sua dose corretta. Ci potranno essere fino a 6 periodi di cicli di trattamento della durata cadauno di almeno 28 giorni. Lei assumerà la sua nuova dose di temozolomide capsule inizialmente di 150 mg/m² una volta al giorno per i primi 5 giorni ("giorni di terapia") di ciascun ciclo, poi seguiranno 23 giorni senza temozolomide; così si raggiungono i 28 giorni del ciclo di trattamento.

Dopo il Giorno 28, inizierà il ciclo successivo in cui lei assumerà ancora questo medicinale una volta al giorno per cinque giorni seguiti da 23 giorni senza temozolomide. La dose di temozolomide può essere aggiustata, ritardata o interrotta sulla base della sua conta ematica e di come lei tollera il farmaco durante ogni ciclo di trattamento.

Se sta assumendo Temozolomide Accord capsule da sole (senza radioterapia):

Un ciclo di trattamento con Temozolomide Accord dura 28 giorni. Lei prenderà le capsule una volta al giorno per i primi cinque giorni ("giorni di terapia") seguiti da 23 giorni senza temozolomide, così si raggiungono i 28 giorni del ciclo di trattamento.

Dopo il giorno 28, comincerà il ciclo successivo, in cui lei prenderà ancora questo medicinale una volta al giorno per cinque giorni seguiti da 23 giorni senza temozolomide. Prima di ogni nuovo ciclo, le verranno fatti degli esami del sangue per verificare se la dose di temozolomide deve essere modificata.

Se non è stato precedentemente trattato con chemioterapia, la sua prima dose di temozolomide sarà di 200 mg/m² una volta al giorno per i primi cinque giorni ("giorni di terapia") seguiti da 23 giorni senza temozolomide. Se lei è stato trattato in precedenza con chemioterapia, la sua prima dose di temozolomide sarà di 150 mg/m² una volta al giorno per i primi cinque giorni ("giorni di terapia") seguiti da 23 giorni senza temozolomide.

Sulla base dei risultati degli esami del sangue, il medico potrà modificare la sua dose per il ciclo successivo.
Ogni qualvolta lei inizia un nuovo ciclo di trattamento, si accerti di comprendere esattamente quante capsule di ciascun dosaggio deve assumere ogni giorno e per quanti giorni assumerà questo dosaggio.

Tutti i pazienti

Temozolomide è disponibile in capsule di diverso dosaggio (riportato sull'etichetta esterna in mg). Ciascun dosaggio è evidenziato da capsule di colore diverso. A seconda della dose di temozolomide che il medico le prescrive, potrebbe dover assumere numerose capsule durante ogni giorno del ciclo di trattamento.

- Si accerti di comprendere esattamente quante capsule di ciascun dosaggio deve assumere. Chieda al medico o al farmacista di scriverle il numero per ciascun dosaggio (compreso il colore) che deve assumere per ciascun giorno di trattamento.
- Si accerti di sapere con esattezza quali sono i giorni di assunzione della terapia.

- Si accerti di rivedere la dose con chi le presta assistenza sanitaria ogni qualvolta deve iniziare un nuovo ciclo, in quanto a volte la dose o la combinazione di capsule che deve assumere potrebbe essere diversa dal ciclo precedente.
- Quando assume il medicinale a casa, se è confuso o incerto su come assumere la sua dose, prima di iniziare il ciclo di terapia, chiami così da essere nuovamente istruito su come procedere. Errori nell'assunzione di questo medicinale potrebbero causare gravi danni alla salute.

Se prende più Temozolomide Accord di quanto deve

Nel caso di accidentale assunzione di un numero di capsule superiore a quanto prescritto, contattare immediatamente il medico, il farmacista o l'infermiere.

Se dimentica di prendere Temozolomide Accord

Prenda la dose che ha dimenticato appena possibile nel corso dello stesso giorno. Se è trascorso un intero giorno, contatti il medico. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose, a meno che non le venga detto dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, Temozolomide Accord può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

I pazienti che ricevono temozolomide in associazione con radioterapia possono manifestare effetti indesiderati diversi da quelli riportati dai pazienti che ricevono temozolomide da sola.

Contatti immediatamente il medico nel caso si manifesti uno dei seguenti:
- una reazione allergica (ipersensibilità) grave (orticaria, respiro affannoso o altra difficoltà respiratoria),
- emorragia incontrollata,
- crisi convulsive (convulsioni),
- febbre,
- brividi,
- grave mal di testa che non scompare.

Il trattamento con temozolomide può causare una riduzione di certi tipi di cellule nel sangue. Ciò può indurre un aumento di lividi o sanguinamenti, anemia (numero ridotto di globuli rossi), febbre e/o una ridotta resistenza alle infezioni. La riduzione del numero di cellule nel sangue è normalmente di breve durata, in alcuni casi, può essere prolungata e può portare ad una forma molto grave di anemia (anemia aplastica). Il medico terrà regolarmente sotto controllo il suo sangue e deciderà se sia necessaria una terapia specifica. In alcuni casi la dose di temozolomide sarà ridotta o il trattamento terminato.

Altri effetti indesiderati che sono stati riportati, sono elencati di seguito:
Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- perdita di appetito, difficoltà a parlare, mal di testa
- vomito, nausea, diarrea, stitichezza
- eruzione cutanea, perdita di capelli
- stanchezza

Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- infezioni, infezioni della bocca
- riduzione del numero di cellule del sangue (neutropenia, linfopenia, trombocitopenia)
- reazione allergica
- aumento di zuccheri nel sangue
- perdita di memoria, depressione, ansia, confusione, incapacità di addormentarsi o restare addormentato
- disturbi di coordinazione e problemi di equilibrio
- difficoltà di concentrazione, alterazione dello stato mentale o dell'attenzione, perdita di memoria
- capogiro, disturbo dei sensi, sensazione di formicolio, tremore, alterazione del gusto
- perdita parziale della vista, visione anormale, visione doppia, secchezza o dolore agli occhi
- sordità, ronzii nelle orecchie, mal d'orecchio
- coaguli di sangue nel polmone o nelle gambe, pressione sanguigna elevata
- polmonite, respiro corto, bronchite, tosse, infiammazione delle cavità nasali
- dolori di stomaco o addominali, disturbi di stomaco/bruciori di stomaco, difficoltà a deglutire
- pelle secca, prurito
- danno muscolare, debolezza muscolare, dolori e fitte muscolari
- dolore alle giunture, mal di schiena
- urinare frequentemente, difficoltà a trattenere le urine
- febbre, sintomi influenzali, dolore, senso di malessere, raffreddore o influenza
- ritenzione di liquidi, gambe gonfie
- aumento degli enzimi del fegato
- perdita di peso, aumento di peso
- lesione da radiazioni

Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- infezioni cerebrali (meningoencefalite erpetica) inclusi casi che hanno provocato la morte
- infezioni di ferita
- infezioni nuove o riattivate da citomegalovirus
- infezioni causate dal virus dell'epatite B riattivato
- tumori secondari inclusa leucemia
- riduzione del numero di cellule del sangue (pancitopenia, anemia, leucopenia)
- macchie rosse sottocutanee
- diabete insipido (i sintomi comprendono aumento dell'escrezione di urina e sensazione di sete), basso livello di potassio nel sangue
- alterazioni dell'umore, allucinazione
- paralisi parziale, cambiamento nella percezione degli odori
- disturbi dell'udito, infezione dell'orecchio medio
- palpitazioni (quando puoi sentire il tuo battito cardiaco), vampate di calore
- gonfiore di stomaco, difficoltà a controllare i movimenti intestinali, emorroidi, bocca secca
- epatite e danno al fegato (inclusa insufficienza del fegato che provoca la morte), colestasi, aumento della bilirubina
- vescicole sul corpo o in bocca, esfoliazione della cute, eruzione cutanea, arrossamento doloroso della pelle, grave eruzione cutanea con gonfiore della pelle (compresi palmo delle mani e pianta dei piedi)
- aumentata sensibilità della pelle alla luce solare, orticaria (ponfi), aumento della sudorazione, cambiamento nella colorazione della pelle

- difficoltà a urinare
- sanguinamento vaginale, irritazione vaginale, cicli mestruali assenti o abbondanti, dolore al seno, impotenza sessuale
- brividi, gonfiore del viso, scolorimento della lingua, sete, disturbi dentali
- secchezza degli occhi

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a formire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Temozolomide Accord

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini, perferibilmente in un armadietto chiuso a chiave. L'ingestione accidentale può essere fatale per i bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sul cartone. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flacone
Non conservare al di sopra dei 25°C.
Conservare nel flacone originale.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Bustina
Non conservare al di sopra dei 25 °C.
Per proteggere il medicinale dall'umidità conservare nella confezione originale.

Comunichi al farmacista se nota segni di deterioramento dell'aspetto delle capsule.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Temozolomide Accord

- Il principio attivo è temozolomide.
  Temozolomide Accord 5 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 5 mg di temozolomide.
  Temozolomide Accord 20 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 20 mg di temozolomide.
  Temozolomide Accord 100 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 100 mg di temozolomide.
  Temozolomide Accord 140 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 140 mg di temozolomide.
  Temozolomide Accord 180 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 180 mg di temozolomide.
  Temozolomide Accord 250 mg capsule rigide: Ogni capsula contiene 250 mg di temozolomide.

- Gli altri component sono:
  Contenuto della capsula:
  lattosio anidro, silice colloidale anidra, sodio amido glicolato tipo A, acido tartarico, acido stearico, titanio diossido (E171), ferro ossido giallo (E172), ferro ossido rosso (E172) e carminio d'indaco (E132).

  Testa della capsula:

Temozolomide Accord 5 mg capsule rigide: gelatina, titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E 172), carminio d'indaco (E 132), acqua.
Temozolomide Accord 20 mg capsule rigide: gelatina, titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E 172), acqua
Temozolomide Accord 100 mg capsule rigide: gelatina, titanio diossido (E 171), ferro ossido rosso (E 172), acqua
Temozolomide Accord 140 mg capsule rigide: gelatina, titanio diossido (E 171), carminio d'indaco (E 132), acqua
Temozolomide Accord 180 mg capsule rigide: gelatina, titanio diossido (E 171), ferro ossido giallo (E 172), ferro ossido rosso (E172), acqua
Temozolomide Accord 250 mg capsule rigide: gelatina, titanio diossido (E 171), acqua
Inchiostro di stampa:
Gomma lacca, glicole propilenico, ferro ossido nero (E 172), potassio idrossido.

Descrizione dell'aspetto di Temozolomide Accord e contenuto della confezione
Temozolomide Accord 5 mg capsule rigide hanno un corpo bianco, una testa verde, con stampato 'TMZ' sulla testa e '5' sul corpo con inchiostro nero.

Temozolomide Accord 20 mg capsule rigide hanno un corpo bianco, una testa gialla, con stampato 'TMZ' sulla testa e '20' sul corpo con inchiostro nero.

Temozolomide Accord 100 mg capsule rigide hanno un corpo bianco, una testa rosa, con stampato 'TMZ' sulla testa e '100' sul corpo con inchiostro nero.

Temozolomide Accord 140 mg capsule rigide hanno un corpo bianco, una testa blue, con stampato 'TMZ' sulla testa e '140' sul corpo con inchiostro nero.

Temozolomide Accord 180 mg capsule rigide hanno un corpo bianco, una testa marrone, con stampato 'TMZ' sulla testa e '180' sul corpo con inchiostro nero.

Temozolomide Accord 250 mg capsule rigide hanno un corpo bianco, una testa bianca con stampato 'TMZ' sulla testa e '250' sul corpo con inchiostro nero.

Le capsule rigide sono disponibili in flaconi di vetro ambrato contenenti 5 o 20 capsule.
Ogni confezione contiene 1 flacone.

Le capsule rigide sono disponibili in bustine contenenti 1 capsula.
Ogni confezione contiene 5 o 20 bustine.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore:

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n,
Edifici Est 6ª planta,
08039 Barcelona,
Spagna

Produttore
Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.,
ul. Lutomierska 50,95-200 Pabianice, Polonia

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200,
3526 KV Utrecht,

Paesi Bassi

Accord Healthcare Single Member S.A.
64th Km National Road Athens,
Lamia, Schimatari, 32009,
Grecia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LX / MT / NL / NO / PT / PL / RO / SE / SI / SK / ES
Accord Healthcare S.L.U.
Tel: +34 93 301 00 64

EL
Win Medica A. E.
Tel: : +30 210 7488 821

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali http://www.ema.europa.eu.