

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Temozolomide Accord 5 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 20 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 100 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 140 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 180 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 250 mg kapsułki twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

5 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 168 mg bezwodnej laktozy.

20 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 14,6 mg bezwodnej laktozy.

100 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 73 mg bezwodnej laktozy.

140 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 102,2 mg bezwodnej laktozy.

180 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 131,4 mg bezwodnej laktozy.

250 mg kapsułki twarde
Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka twarda zawiera 182,5 mg bezwodnej laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

5 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde 5 mg są to zielono-białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „5” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 15 mm.

20 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde są to żółto białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „20” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 11 mm.

100 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde są to różowo białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „100” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 15 mm.

140 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde są to przezroczyste niebiesko białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „140” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 19 mm.

180 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde są to rdzawoczerwono białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „180” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 19 mm.

250 mg Kapsułki twarde.

Kapsułki twarde są to biało białe, twarde kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TMZ” na wieczku i „250” na korpusie.

Długość każdej kapsułki wynosi około 21 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Temozolomide Accord jest wskazany w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym w skojarzeniu z radioterapią (ang. *Radiotherapy* - RT), a następnie w monoterapii.
- dzieci od trzech lat, młodzieży i dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, jak glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny, wykazującym wznowę lub progresję po standardowym leczeniu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Temozolomide Accord powinien być przepisywany jedynie przez lekarzy z doświadczeniem w onkologicznym leczeniu guzów mózgu.

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym

Temozolomide Accord podaje się w skojarzeniu z celowaną radioterapią (okres leczenia skojarzonego), a następnie podaje się do 6 cykli temozolomidu (TMZ) w monoterapii (okres monoterapii).

Okres leczenia skojarzonego

TMZ podaje się doustnie w dawce 75 mg/m² pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania TMZ. Dawkę TMZ można kontynuować przez 42 dni w okresie leczenia skojarzonego (do 49 dni), jeśli spełnione są wszystkie wymienione warunki:

- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych (ang. Absolute Neutrophil Count - ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$
- toksyczność pozahematologiczna według CTC (ang. Common Toxicity Criteria - CTC) $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Podczas leczenia należy raz w tygodniu wykonywać pełne badanie morfologii krwi. Należy czasowo przerwać lub całkowicie zaprzestać podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego, zgodnie z kryteriami toksyczności hematologicznej i pozahematologicznej podanymi w Tabeli 1.

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego radioterapią i TMZ

Toksyczność	TMZ przerwanie^a	TMZ zaprzestanie
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	≥ 10 i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC Stopień 2.	CTC Stopień 3. lub 4.

^a : Leczenie skojarzone TMZ można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$; toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

Okres monoterapii

W cztery tygodnie po zakończeniu leczenia skojarzonego TMZ z RT, rozpoczyna się monoterapię TMZ, stosując do 6 cykli. W 1. cyklu monoterapii podaje się dawkę 150 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w podawaniu leku. Na początku 2. cyklu dawkę zwiększa się do 200 mg/m² pc., jeśli toksyczność pozahematologiczna wg. CTC w czasie 1. cyklu była $\leq$ Stopniowi 2. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów), bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$, i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. Jeśli nie zwiększono dawki w 2. cyklu, nie należy jej zwiększać w kolejnych cyklach. Raz zwiększona do 200 mg/m² pc. na dobę dawka jest stosowana przez 5 pierwszych kolejnych dniach każdego następnego cyklu, o ile nie wystąpią działania toksyczne. W okresie monoterapii należy zmniejszać dawkę lub zaprzestać podawania produktu, kierując się wytycznymi zawartymi w Tabelach 2. i 3.

W czasie leczenia należy wykonać pełne badanie morfologii krwi w 22. dniu cyklu (21 dni po podaniu pierwszej dawki TMZ). Dawkę TMZ należy zmniejszyć lub zaprzestać podawania produktu, kierując się danymi podanymi w Tabeli 3.

Tabela 2. Poziomy dawek TMZ w okresie monoterapii

Poziom dawki	Dawka TMZ (mg/m ² pc. /dobę)	Uwagi
-1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczność

Tabela 3. Zmniejszenie dawki lub zaprzestanie leczenia TMZ w okresie monoterapii

Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom ^a	Zaprzestanie podawania TMZ
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	<1,0 x 10 ⁹ /l	patrz przypis b
Liczba płytek krwi	<50 x 10 ⁹ /l	patrz przypis b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3. wg CTC	Stopień 4 ^b wg CTC
^a : poziomy dawki TMZ są wymienione w Tabeli 2. ^b : należy zaprzestać podawania TMZ jeśli: • poziom dawki -1 (100 mg/m² pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność • po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

Dorośli pacjenci i dzieci w wieku 3 lat lub starsze z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie podawanym wcześniej chemioterapii TMZ produkt podaje się doustnie w dawce 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m² pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m² pc. raz na dobę przez 5 dni, o ile nie wystąpi toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

U dzieci w wieku 3 lat lub starszych TMZ stosuje się wyłącznie w glejaku złośliwym wykazującym wznowę lub progresję. Doświadczenie u tych dzieci jest bardzo ograniczone (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności temozolomidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek

Farmakokinetyka TMZ była porównywalna u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby i u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Brak danych dotyczących stosowania TMZ u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C Childa) lub z zaburzeniami czynności nerek. Biorąc pod uwagę farmakokinetyczne właściwości TMZ, mało prawdopodobna jest konieczność zmniejszenia dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby lub nerek. Jednakże, należy zachować ostrożność podczas stosowania TMZ u tych pacjentów.

Pacjenci w podeszłym wieku

Analiza danych farmakokinetycznych populacji pacjentów w wieku 19-78 lat wskazuje, że wiek nie ma wpływu na klirens TMZ. Jednakże, u pacjentów w podeszłym wieku (> 70 lat) może występować zwiększone ryzyko neutropenii i trombocytopenii (patrz punkt 4.4).

Sposób podawania

Temozolomide Accord należy podawać na czczo.

Kapsułki należy połykać w całości popijając szklanką wody, nie wolno ich otwierać ani rozgryzać.

Jeśli po podaniu wystąpią wymioty, nie należy podawać drugiej dawki produktu tego samego dnia.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zakażenia oportunistyczne i reaktywacja zakażeń

Podczas leczenia TMZ obserwowano zakażenia oportunistyczne (takie jak zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*) i reaktywację zakażeń (np. wirusami zapalenia wątroby typu B lub cytomegalii) (patrz punkt 4.8).

Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*

W pilotażowym badaniu dotyczącym przedłużonego, 42-dniowego schematu podawania stwierdzono, że pacjenci, którzy otrzymywali TMZ w skojarzeniu z RT byli szczególnie narażeni na wystąpienie zapalenia płuc spowodowanego przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis carinii pneumonia* - PCP). Dlatego konieczne jest zastosowanie środków zapobiegających PCP u wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ w skojarzeniu z RT w 42-dniowym schemacie leczenia (maksymalnie do 49 dni) bez względu na liczbę limfocytów. Jeśli wystąpi limfopenia profilaktykę stosuje się do czasu uzyskania poziomu limfopenii $\leq$ Stopniowi 1.

Częstość występowania PCP może być większa, gdy TMZ stosuje się w schemacie dłuższego podawania. Jednakże, należy dokładnie kontrolować wszystkich pacjentów otrzymujących TMZ, czy nie rozwija się u nich PCP, niezależnie od stosowanego schematu. Dotyczy to w szczególności pacjentów leczonych steroidami. U pacjentów stosujących TMZ, w szczególności w skojarzeniu z deksametazonem lub innymi steroidami, zgłaszano przypadki niewydolności oddechowej zakończonej zgonem.

Wirusowe zapalenie wątroby typu B

Zgłaszano występowanie zapalenia wątroby na skutek reaktywacji zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, w niektórych przypadkach skutkującego zgonem pacjenta. W przypadku pacjentów z dodatnimi wynikami badań serologicznych w celu wykrycia obecności wirusa zapalenia wątroby typu B (w tym u pacjentów z aktywnym zapaleniem wątroby), przed rozpoczęciem leczenia należy skonsultować się z ekspertem w dziedzinie chorób wątroby. Podczas leczenia pacjentów należy monitorować i wdrażać odpowiednie postępowanie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych TMZ zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby, zakończoną zgonem (patrz punkt 4.8). Przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać podstawowe badania oceniające czynność wątroby. Jeśli występują nieprawidłowości, lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka przed rozpoczęciem leczenia temozolomidem, w tym możliwość wystąpienia uszkodzenia wątroby, prowadzącego do zgonu. U pacjentów poddawanych 42- dniowemu cyklowi leczenia badania czynności wątroby należy powtórzyć w połowie tego cyklu. U wszystkich pacjentów, należy wykonać badania czynności wątroby po każdym cyklu leczenia. U pacjentów ze znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby, lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia. Uszkodzenie wątroby może wystąpić po kilku lub więcej tygodniach od ostatniego cyklu leczenia temozolomidem.

Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

Po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów przyjmujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, w tym podczas jednoczesnego stosowania steroidów, obserwowano przypadki opryszczkowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (w tym także przypadki śmiertelne).

Nowotwory złośliwe

Bardzo rzadko obserwowano przypadki zespołu mielodysplastycznego i wtórne nowotwory złośliwe, w tym białaczkę szpikową (patrz punkt 4.8).

Leczenie przeciwwymiotne:

Nudności i wymioty są bardzo często związane z leczeniem TMZ.
Leczenie przeciwwymiotne może być wdrożone przed lub po podaniu TMZ.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:

Profilaktyczne leczenie przeciwwymiotne jest zalecane przed podaniem pierwszej dawki TMZ w leczeniu skojarzonym i jest bardzo wskazane w czasie monoterapii.

Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

Pacjenci, u których podczas poprzednich cykli leczenia występowały ciężkie wymioty (Stopień 3. lub 4.) mogą wymagać leczenia przeciwwymiotnego.

Parametry laboratoryjne

U pacjentów leczonych temozolamidem może wystąpić zahamowanie czynności szpiku, w tym z długotrwałą pancytopenią, która może prowadzić do niedokrwistości aplastycznej, czasem ze skutkiem śmiertelnym. W niektórych przypadkach ocenę komplikuje jednoczesne podawanie leków, stosowanych w terapii niedokrwistości aplastycznej, w tym karbamazepiny, fenytoiny oraz sulfametoksazolu/trimetoprymu. Przed podaniem dawki, wartości następujących parametrów muszą wynosić: $ANC \geq 1,5 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$. W 22 dniu (21 dni po podaniu pierwszej dawki leku) lub w ciągu 48 godzin od tego dnia, należy oznaczyć całkowitą liczbę krwinek, a następnie oznaczać ją co tydzień, aż ANC osiągnie wartość $> 1,5 \times 10^9/l$, a liczba płytek krwi $> 100 \times 10^9/l$. Jeśli podczas któregośkolwiek cyklu chemioterapii ANC zmniejszy się $< 1,0 \times 10^9/l$ lub liczba płytek krwi będzie $< 50 \times 10^9/l$, w następnym cyklu dawki należy zmniejszyć o jeden poziom (patrz punkt 4.2). Poziomy dawkowania obejmują $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$, $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$, i $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$. Najmniejszą zalecaną dawką jest $100 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$.

Dzieci i młodzież

Nie ma doświadczeń klinicznych w stosowaniu TMZ u dzieci poniżej 3 lat. Dane dotyczące stosowania u dzieci starszych i młodzieży są bardzo ograniczone (patrz punkty 4.2 i 5.1).

Pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku ryzyko wystąpienia neutropenii i małopłytkowości wydaje się być zwiększone w porównaniu z młodszymi pacjentami. Dlatego należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania TMZ u pacjentów w podeszłym wieku.

Stosowanie u kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania temozolomidu i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Stosowanie u mężczyzn

Mężczyznom leczonym TMZ należy doradzić, aby nie poczynali dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia, oraz by zasięgnęli porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.6).

Laktoza

Ten produkt leczniczy zawiera laktozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zaburzeniem wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego produktu.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W pojedynczym badaniu klinicznym fazy I, podanie TMZ z ranitydyną nie miało wpływu na wielkość wchłaniania TMZ lub narażenie na jego aktywny metabolit monometylo-triazenoimidazolo-karboksyamid (MTIC).

Podanie TMZ z pokarmem powodowało zmniejszenie C_{max} o 33 % i wartości pola pod krzywą (AUC) o 9 %.

Ponieważ nie można wykluczyć, że zmiany C_{max} mają znaczenie kliniczne, Temozolomide Accord powinien być stosowany bez pokarmu.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej w II fazie badań klinicznych, stwierdzono że jednoczesne podawanie z deksometazonem, prochlorperazyną, fenytoiną, karbamazepiną, ondasetronem, antagonistami receptora H_2 , lub fenobarbitem nie zmieniało klirensu TMZ. Podanie w skojarzeniu z kwasem walproinowym powodowało niewielkie, ale istotne statystycznie zmniejszenie klirensu TMZ.

Nie przeprowadzono badań mających na celu określenie wpływu TMZ na metabolizm lub wydalanie innych produktów leczniczych. Ze względu na to, że TMZ nie jest metabolizowany w wątrobie i w małym stopniu wiąże się z białkami osocza, jest mało prawdopodobne, aby mógł mieć wpływ na farmakokinetykę innych produktów leczniczych (patrz punkt 5.2).

Stosowanie TMZ w skojarzeniu z innymi lekami mielosupresyjnymi może zwiększać prawdopodobieństwo mielosupresji.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w celu uniknięcia zajścia w ciążę podczas przyjmowania TMZ i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m² pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkodzające płód (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować Temozolomide Accord u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy TMZ przenika do mleka matki; dlatego też, należy przerwać karmienie piersią w chwili rozpoczęcia leczenia TMZ.

Płodność męska i antykoncepcja

TMZ może wywierać działanie genotoksyczne. Dlatego mężczyźni leczeni TMZ powinni stosować skuteczne środki antykoncepcyjne i należy poinformować ich, że powinni unikać poczęcia dziecka podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki TMZ, oraz że powinni zasięgnąć porady w sprawie kriokonserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia, ze względu na możliwość wystąpienia nieodwracalnej bezpłodności w wyniku leczenia TMZ.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Temozolomid wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn ze względu na zmęczenie i senność (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

U pacjentów leczonych temozolomidem w badaniu klinicznym, najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności, wymioty, zaparcia, jadłowstręt, bóle głowy, zmęczenie, drgawki, i wysypka. Większość odchyleń w parametrach hematologicznych (stopnia 3. i 4.) zgłaszano często. Prezentowane są w Tabeli 4.

U pacjentów z glejakiem wykazującym wznowę czy progresję, nudności (43%) i wymioty (36%) miały zwykle stopień 1 lub 2 (0-5 epizodów wymiotów w ciągu 24 godzin) i były samoograniczające się lub łatwo kontrolowane za pomocą standardowego leku przeciwwymiotnego. Częstość występowania ciężkich nudności i wymiotów wynosiła 4%.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach klinicznych oraz zgłoszone po wprowadzeniu temozolomidu do obrotu wymieniono w Tabeli 4

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości, i uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość

nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem</i>	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła ^a , kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP); posocznica [†] , opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B [†] , opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit ^b
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny, nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna [†] , pancytopenia, wybroczyny
Zaburzenia układu immunologicznego	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia endokrynologiczne	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga ^c
Niezbyt często:	Moczówka prosta
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
Zaburzenia psychiczne	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna, omamy, apatia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia ^d , parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowicze, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
Zaburzenia oka	

Często:	Zaniewidzenie połowicze, zamglone widzenie, zaburzenia widzenia ^e , ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często:	Głuchota ^f , zawroty głowy, szumy uszne, ból ucha ^g
Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki, zapalenie ucha środkowego
Zaburzenia serca	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa [†] , śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha ^h , dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze, suchość w jamie ustnej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby [†] , uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozpływna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erytrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	

Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy ⁱ
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów
Badania diagnostyczne	
Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ^j , zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała,
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem

^a W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła

^b W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit

^c W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga

^d W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa

^e W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka

^f W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna

^g W tym ból ucha, dyskomfort ucha

^h W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej

ⁱ W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

^j W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

^k W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem

[†] W tym przypadki śmiertelne

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

Wyniki badań laboratoryjnych

Obserwowano mielosupresję (neutropenia i trombocytopenia), która jest znanym działaniem toksycznym ograniczającym dawkę większości leków cytotoksycznych, w tym TMZ. Po zsumowaniu zaburzeń wyników laboratoryjnych i działań niepożądanych występujących w okresie leczenia skojarzonego i monoterapii stwierdzono, że zaburzenia granulocytów obojętnochłonnych Stopnia 3. i 4., w tym neutropenia wystąpiły u 8% pacjentów. Zaburzenia płytek krwi Stopnia 3. i 4. były obserwowane u 14% pacjentów otrzymujących TMZ.

Glejak złośliwy nawracający lub wykazujący wznowę

Wyniki badań laboratoryjnych:

Trombocytopenia i neutropenia stopnia 3. lub 4. występowały odpowiednio u 19 % i 17 % pacjentów leczonych z powodu glejaka złośliwego. Doprowadziło to do hospitalizacji i(lub) przerwania leczenia TMZ odpowiednio u 8 % i 4 % pacjentów. Spodziewana mielosupresja (występowała zwykle w czasie pierwszych kilku cykli z największym nasileniem (nadir) między dniem 21 i dniem 28), ustępowała szybko, zwykle w ciągu 1-2 tygodni. Nie stwierdzono skłonności do kumulowania się mielosupresji.

Wystąpienie trombocytopenii może zwiększać ryzyko krwawień, a neutropenii lub leukopenii ryzyko zakażeń.

Płeć

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilów obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < $0,5 \times 10^9/l$) - 12 % u kobiet w porównaniu do 5 % u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< $20 \times 10^9/l$) - 9 % u kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn. Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 4 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznanym glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

Dzieci i młodzież

Badano skutki podawania doustnego temozolamidu u dzieci i młodzieży (w wieku 3–18 lat) z nawracającym glejakiem pnia mózgu lub nawracającym wysoko złośliwym gwiaździakiem, według schematu obejmującego podawanie produktu leczniczego codziennie przez 5 dni co 28 dni. Choć ilość danych jest ograniczona, wydaje się, że tolerancja u dzieci powinna być taka sama jak u dorosłych. Nie określono bezpieczeństwa stosowania temozolamidu u dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V*](#).

4.9 Przedawkowanie

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m² pc. (całkowita dawka w cyklu podana w czasie 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, przyjęta w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy zażywali zalecaną dawkę dłużej niż 5 dni (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe - Inne leki alkilujące, kod ATC: L01A X03

Mechanizm działania

Temozolomid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O⁶ guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N⁷. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktu metylowego.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej TMZ i RT (n=287) lub do grupy leczonej samą RT (n=286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego dnia RT do czasu jej zakończenia, pacjenci z grupy leczonej TMZ i RT otrzymywali TMZ (75 mg/m² pc.) raz na dobę. Następnie w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię TMZ (150 - 200 mg/m² pc.).

TMZ podawano od 1. do 5. dnia każdego 28-dniowego cyklu. Stosowano do 6 cykli. Pacjenci grupy kontrolnej otrzymywali tylko RT. W czasie RT skojarzonej z leczeniem z TMZ konieczna była profilaktyka zapalenia płuc wywoływanego przez *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

W okresie obserwacji po zakończeniu badania TMZ podawano jako leczenie ratujące życie 161 pacjentom spośród 282 pacjentów (57 %) z grupy leczonej tylko RT i 62 pacjentom spośród 277 pacjentów (22 %) z grupy leczonej TMZ i RT.

Współczynnik ryzyka (ang. Hazard Ratio – HR) dotyczący ogólnego czasu przeżycia wynosił 1,59 (przedział ufności 95 % dla HR=1,33 –1,91) z log-rank p <0,0001 na korzyść pacjentów leczonych TMZ. Oszacowano, że prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat lub dłużej (26 % vs 10 %) jest większe dla grupy leczonej RT i TMZ. Skojarzenie RT z podawaniem TMZ, a następnie zastosowanie monoterapii TMZ w leczeniu pacjentów z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym powoduje statystycznie istotne zwiększenie ogólnego czasu przeżycia (ang. Overall survival – OS) w porównaniu do stosowania samej RT (Rycina 1).



Rycina 1 Krzywe Kaplana-Meiera ogólnego czasu przeżycia (dla populacji Intent-to-treat)

Wyniki badania nie były zgodne z wynikami w podgrupie pacjentów w złym stanie ogólnym (WHO PS=2, n=70), w której to podgrupie ogólny czas przeżycia i czas do wystąpienia progresji były podobne w obu ramionach badania. Jednakże, nie obserwowano nie dającego się zaakceptować zagrożenia w tej grupie pacjentów.

Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofskiego [KPS] ≥ 70), z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i RT

pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których TMZ podawano doustnie. Jedno z tych badań było badaniem nieporównawczym przeprowadzonym w grupie 138 pacjentów (29 % otrzymywało wcześniej chemioterapię). Drugie badanie było randomizowanym badaniem z aktywną kontrolą, w którym w grupie 225 pacjentów (67 % poddano wcześniej chemioterapii nitrozomocznikiem) porównywano skuteczność TMZ i prokarbazyny. W obu badaniach podstawowym kryterium (pierwszorzędnym punktem końcowym) był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progressive-free survival - PFS), który określono na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19 %, mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8 %.

W badaniu randomizowanym, z aktywną kontrolą po 6 miesiącach PFS był istotnie większy dla TMZ niż prokarbazyny (odpowiednio 21 % i 8 %, chi-kwadrat $p=0,008$) z medianą PFS wynoszącą odpowiednio 2,89 i 1,88 miesiąca (log rank $p=0,0063$).

Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 7,34 i 5,66 miesiąca dla TMZ i prokarbazyny (log rank $p=0,33$). Po 6 miesiącach odsetek pacjentów, którzy przeżyli był istotnie większy w grupie otrzymującej TMZ (60 %) w porównaniu z grupą otrzymującą prokarbazynę (44 %) (chi-kwadrat $p=0,019$). U pacjentów, u których stosowano uprzednio chemioterapię wykazano korzystny efekt, gdy KPS wynosił 80 lub więcej.

Wyniki dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu neurologicznego wykazują przewagę TMZ wobec prokarbazyny, podobnie jak dane dotyczące czasu, po którym nastąpiło pogorszenie stanu ogólnego (KPS < 70 lub spadek, o co najmniej 30 punktów). Według tych kryteriów mediana czasów do progresji wynosiła od 0,7 do 2,1 miesiąca dłużej dla TMZ niż dla prokarbazyny (log rank $p<0,01$ do 0,03).

Gwiazdziak anaplastyczny wykazujący wznowę

W wieloośrodkowych, prospektywnych badaniach fazy II oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnego stosowania TMZ w leczeniu pacjentów z gwiazdzakiem anaplastycznym, u których wystąpiła pierwsza wznowa, wolny od progresji czas przeżycia po 6 miesiącach wynosił 46 %. Mediana PFS (wolnego od progresji czasu przeżycia) wynosiła 5,4 miesiące. Mediana ogólnego czasu przeżycia wynosiła 14,6 miesięcy. Na podstawie oceny ogólnych wyników, stopień odpowiedzi na leczenie populacji ITT, $n=162$ (zgodnie z zaplanowanym leczeniem) wynosił 35 % (13 odpowiedzi całkowitych i 43 odpowiedzi częściowe). U 43 pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Wolny od objawów 6-miesięczny czas przeżycia, dla całej badanej populacji wynosił 44 %. Mediana czasu przeżycia wolnego od objawów wynosiła 4,6 miesięcy, co jest wynikiem podobnym do czasu przeżycia wolnego od progresji. Dla dobranej pod względem histologicznym populacji, wyniki dotyczące skuteczności były podobne. Uzyskanie potwierdzonej radiologicznie odpowiedzi na leczenie lub utrzymanie stanu wolnego od progresji było ściśle skorelowane z utrzymaniem jakości życia lub jej poprawą.

Dzieci i młodzież

W badaniach klinicznych TMZ podawano doustnie przez 5 dni co 28 dni dzieciom (w wieku 3 – 18 lat) z glejakiem pnia mózgu, wykazującym wznowę lub gwiazdzakiem o wysokim stopniu złośliwości wykazującym wznowę. Tolerancja leczenia TMZ była podobna jak u dorosłych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O⁶ i N⁷ guaniny. Porównując do AUC TMZ, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*, $t_{1/2}$ MTIC jest podobne do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

Wchłanianie

Po podaniu doustnym dorosłym pacjentom, TMZ ulega szybkiemu wchłanianiu, osiągając stężenie maksymalne już po 20 minutach od podania (średnio po 0,5 do 1,5 godziny). Po podaniu doustnym znakowanego ^{14}C TMZ, średnie wydalanie ^{14}C z kałem w ciągu 7 dni po podaniu wyniosło 0,8 %, co wskazuje na całkowite wchłanianie.

Dystrybucja

TMZ w niewielkim stopniu wiąże się z białkami (10 % do 20 %), w związku z czym nie przewiduje się interakcji TMZ z lekami w znacznym stopniu wiążącymi się z białkami.

Badania emisyjnej tomografii pozytronowej (PET) u ludzi oraz wyniki badań przedklinicznych sugerują, że TMZ przenika przez barierę krew-mózg i dostaje się do płynu mózgowo-rdzeniowego (CSF). Przenikanie TMZ do CSF zostało potwierdzone u jednego pacjenta, u którego AUC w płynie mózgowo-rdzeniowym wynosiło około 30 % AUC oznaczonego w osoczu, co jest zgodne z danymi uzyskanymi u zwierząt.

Eliminacja

Okres półtrwania $t_{1/2}$ w osoczu wynosi około 1,8 godziny. Główną drogą wydalania ^{14}C są nerki. Po podaniu doustnym około 5 % do 10 % podanej dawki leku jest wykrywane w moczu w ciągu 24 godzin w stanie niezmienionym, natomiast pozostała ilość wydalana jest w postaci kwasu temozolomidu, 5-aminoimidazolo-4-karboksamidu (AIC) oraz niezidentyfikowanych metabolitów polarnych.

Stężenie w osoczu zwiększa się w zależności od dawki. Klirens osoczowy, objętość dystrybucji i okres półtrwania są niezależne od dawki.

Populacje szczególne

Analiza farmakokinetyki populacyjnej TMZ wykazała, że klirens osoczowy TMZ był niezależny od wieku, czynności nerek lub palenia tytoniu. W oddzielnym badaniu farmakokinetycznym stwierdzono, że profile farmakokinetyczne w osoczu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby były podobne do obserwowanych u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

U dzieci i młodzieży wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednakże maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/m² pc. na 1 cykl chemioterapii, zarówno u dzieci jak i dorosłych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania toksyczności na szczurach i psach obejmujące pojedynczy cykl (5-dniowe podanie, 23 dni bez podawania), 3 cykle i 6cykli. Docelowymi miejscami działania toksycznego był szpik kostny, układ siateczkowo-śródbłonkowy, jądra, układ pokarmowy. Po podaniu większych dawek, które były śmiertelne dla 60 % do 100 % badanych szczurów i psów występowało zwyrodnienie siateczki. Większość efektów toksycznych była przemijająca, z wyjątkiem działań niepożądanych dotyczących układu rozrodczego samców oraz zwyrodnienia siateczki. Jednakże, ponieważ dawki wywołujące zwyrodnienie siateczki były rzędu dawek śmiertelnych oraz nie stwierdzono porównywalnych efektów w czasie badań klinicznych uznano, że spostrzeżenie to nie ma znaczenia klinicznego.

TMZ jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym.

TMZ jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów i płytek. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rogowiak kolczystokomórkowy skóry, gruczolak podstawnokomórkowy, podczas gdy w badaniach na

psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie TMZ. Pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

Wyniki testów Ames (salmonella) i aberacji chromosomowych ludzkich limfocytów krwi obwodowej (ang. Human Peripheral Blood Lymphocyte - HPBL) dały pozytywną odpowiedź mutageną.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

5 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek żółty (E172),
indygotyna (E132).
woda.

Tusz do nadruku:

szelak,
glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

20 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:

żelatyna,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek żółty (E172),
woda,

Tusz do nadruku:

szelak,
glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

100 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
woda,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek czerwony (E172),

Tusz do nadruku:
szelak,
glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

140 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
woda,
tytanu dwutlenek (E171),
indygotyna (E132).

Tusz do nadruku:
szelak,
glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

180 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
woda,
tytanu dwutlenek (E171),
żelaza tlenek żółty (E172),
żelaza tlenek czerwony (E172).

Tusz do nadruku:
szelak,

glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

250 mg kapsułki twarde
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna,
krzemionka koloidalna bezwodna,
karboksymetyloskrobia sodowa typ A,
kwas winowy,
kwas stearynowy.

Otoczka kapsułki:
żelatyna,
woda,
tytanu dwutlenek (E171).

Tusz do nadruku:
szelak,
glikol propylenowy,
żelaza tlenek czarny (E172),
potasu wodorotlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą.

Saszetka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

Butelki ze szkła oranżowego typu III z polipropylenowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci i krążkiem z polipropylenu pochłaniającym wilgoć, zawierające 5 lub 20 kapsułek.

Pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Saszetka

Saszetka z poliestru/aluminium/polietylenu (PET/alu/PE).

Każda saszetka zawiera 1 kapsułkę twardą.

Opakowanie zawiera 5 lub 20 kapsułek twardych pojedynczo zamkniętych w saszetkach.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy otwierać kapsułek. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać kontaktu proszku zawartego w kapsułce ze skórą i błonami śluzowymi. W przypadku kontaktu produktu Temozolomide Accord ze skórą lub błonami śluzowymi, należy natychmiast i całkowicie zmyć proszek za pomocą wody i mydła.

Pacjentów należy poinformować o konieczności przechowywania kapsułek w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci, najlepiej w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie produktu może spowodować śmierć dzieci.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

5 mg kapsułki twarde

EU/1/10/615/001

EU/1/10/615/002

EU/1/10/615/025

EU/1/10/615/026

20 mg kapsułki twarde

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

EU/1/10/615/027

EU/1/10/615/028

100 mg kapsułki twarde

EU/1/10/615/009

EU/1/10/615/010

EU/1/10/615/029

EU/1/10/615/030

140 mg kapsułki twarde

EU/1/10/615/013

EU/1/10/615/014

EU/1/10/615/031

EU/1/10/615/032

180 mg kapsułki twarde

EU/1/10/615/017

EU/1/10/615/018

EU/1/10/615/033

EU/1/10/615/034

250 mg kapsułki twarde
EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022
EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2010
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.01.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDELKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 5 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/001
EU/1/10/615/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Temozolomide Accord 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDELKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 20 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide Accord 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDELKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 100 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Temozolomide Accord 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDELKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 140 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/013
EU/1/10/615/014

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Temozolomide Accord 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDELKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 180 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/017
EU/1/10/615/018

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Temozolomide Accord 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**TEKTUROWE PUDELKO****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 250 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO
--

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide Accord 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D
--

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 5 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 20 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsulek twardych
20 kapsulek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 100 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsulek twardych
20 kapsulek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 140 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsulek twardych
20 kapsulek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 180 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

6. INNE

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA NA BUTELCE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 250 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

5 kapsulek twardych
20 kapsulek twardych

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO Z SASZETKAMI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 5 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide 5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO Z SASZETKAMI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 20 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide 20 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO Z SASZETKAMI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 100 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO Z SASZETKAMI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 140 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide 140 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO Z SASZETKAMI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 180 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide 180 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO Z SASZETKAMI****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Temozolomide Accord 250 mg kapsułki twarde
temozolomid

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera laktozę. Szczegółowe informacje patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

5 kapsułek twardych
20 kapsułek twardych

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Podanie doustne.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie leku może spowodować śmierć dziecka.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Lek cytotoksyczny.
Nie otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek, połykać w całości. Jeśli kapsułka jest uszkodzona, unikać zetknięcia się jej zawartości ze skórą, oczyma lub nosem.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Rpz - Lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Temozolomide 250 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR - DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH ETYKIETA NA SASZETCE
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 5 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

1 kapsułka twarda

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH ETYKIETA NA SASZETCE
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 20 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

1 kapsułka twarda

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH ETYKIETA NA SASZETCE
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 100 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

1 kapsułka twarda

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH ETYKIETA NA SASZETCE
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 140 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

1 kapsułka twarda

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH ETYKIETA NA SASZETCE
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 180 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

1 kapsułka twarda

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH ETYKIETA NA SASZETCE
--

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Temozolomide Accord 250 mg kapsułki twarde
temozolomid
Podanie doustne

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK
--

1 kapsułka twarda

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika
Temozolomide Accord 5 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 20 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 100 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 140 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 180 mg kapsułki twarde
Temozolomide Accord 250 mg kapsułki twarde

temozolomid

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Temozolomide Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temozolomide Accord
3. Jak stosować lek Temozolomide Accord
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Temozolomide Accord
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Temozolomide Accord i w jakim celu się go stosuje

Temozolomid jest lekiem przeciwnowotworowym.

Lek Temozolomide Accord w postaci kapsułek jest stosowany w leczeniu określonych rodzajów guzów mózgu:

- u dorosłych z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowy. Temozolomid jest na początku stosowany razem z radioterapią (faza leczenia skojarzonego), a następnie jest stosowany pojedynczo (faza monoterapii).
- u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz dorosłych pacjentów z glejakiem złośliwym, glejakiem wielopostaciowym lub gwiaździakiem anaplastycznym. Temozolomid jest stosowany w leczeniu tego typu guzów, jeśli występuje ponowny wzrost guza lub nasilenie procesu chorobowego po standardowym leczeniu.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temozolomide Accord

Kiedy nie stosować leku Temozolomide Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na temozolomid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występowały reakcje uczuleniowe po zastosowaniu innego leku przeciwnowotworowego o nazwie dakarbazyna. Objawy reakcji uczuleniowych to swędzenie, utrudnione oddychanie lub świszczący oddech, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.
- jeśli u pacjenta występuje zmniejszona liczba komórek krwi (mielosupresja), takich jak białe krwinki i płytki. Te komórki krwi mają istotne znaczenie w zwalczaniu zakażeń oraz w

prawidłowym krzepnięciu krwi. Lekarz prowadzący wykona badania w celu upewnienia się, że liczba tych komórek krwi jest wystarczająca przed rozpoczęciem leczenia.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

- Przed rozpoczęciem stosowania leku Temozolomide Accord należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, ponieważ każdy pacjent jest ściśle obserwowany w celu wykrycia ciężkiej postaci zapalenia płuc, nazywanego zapaleniem płuc wywołanym przez *Pneumocystis jirovecii* (ang. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia - PCP). Jeśli pacjent ma nowo zdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego, może być leczony temozolomidem przez 42 dni w skojarzeniu z radioterapią. W tym przypadku lekarz przepisze również leki zapobiegające temu rodzajowi zapalenia płuc (PCP).
- jeśli u pacjenta kiedykolwiek występowało lub może występować obecnie zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. Jest to konieczne, ponieważ lek Temozolomide Accord może powodować reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, co w niektórych przypadkach może prowadzić do śmierci. Przed rozpoczęciem leczenia pacjenci będą starannie badani przez lekarza w celu wykrycia objawów tego zakażenia.
- jeśli przed rozpoczęciem lub podczas leczenia jest zmniejszona liczba krwinek czerwonych (niedokrwistość), zmniejszona liczba krwinek białych i płytek krwi lub problemy z krzepnięciem krwi. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki leku, przerwaniu leczenia lub zastosowaniu innego leczenia. Może być konieczne zastosowanie innego leczenia. W niektórych przypadkach, konieczne może być zaprzestanie leczenia temozolomidem. W czasie leczenia, w celu monitorowania niepożądanego działania temozolomidu na krwinki, często będzie wykonywane badanie krwi.
- jeśli u pacjenta występuje ryzyko innych zmian dotyczących komórek krwi, w tym białaczki, jest małe.
- jeśli występują nudności (mdłości żołądkowe) i (lub) wymioty, które są bardzo częstymi działaniami niepożądanym temozolomidu (patrz punkt 4), lekarz może przepisać pacjentowi lek zapobiegający wymiotom (przeciwwymiotny). Jeśli wymioty występują często przed leczeniem lub podczas leczenia, należy poprosić lekarza o wskazanie najlepszej pory zażywania leku, do czasu kiedy nie wystąpią wymioty. Jeśli pacjent wymiotuje po zażyciu leku, nie należy przyjmować drugiej dawki tego samego dnia.
- jeśli u pacjenta wystąpi gorączka lub inne objawy zakażenia, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.
- jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat może być bardziej podatny na zakażenia, mieć zwiększoną skłonność do powstawania siniaków lub występowania krwawień.
- jeśli u pacjenta występują problemy z wątrobą lub nerkami, ponieważ może być konieczne dostosowanie dawki temozolomidu.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku dzieciom w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie zostały przeprowadzone odpowiednie badania. Ilość danych o pacjentach w wieku powyżej 3 lat, którym podawano lek Temozolomide Accord, jest ograniczona.

Lek Temozolomide Accord a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach, stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty. Nie wolno stosować leku Temozolomide Accord w okresie ciąży, chyba że lekarz prowadzący wyraźnie zalecił takie leczenie.

Podczas leczenia lekiem Temozolomide Accord i przez co najmniej 6 miesięcy po zakończeniu leczenia, kobiety, które mogą zajść w ciążę powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji .

Należy zakończyć karmienie piersią podczas leczenia lekiem Temozolomide Accord.

Płodność męska

Temozolomide Accord może powodować trwałą bezpłodność. Mężczyźni otrzymujący Temozolomide Accord powinni stosować skuteczny środek antykoncepcyjny i nie poczynić dziecka w czasie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia. Zaleca się aby pacjent poradził się lekarza w celu rozważenia konserwacji nasienia przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

W czasie otrzymywania leku Temozolomide Accord może występować uczucie zmęczenia lub senność. W takim przypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn lub jeździć na rowerze, dopóki działanie tego leku na konkretny organizm nie zostanie poznane (patrz punkt 4).

Temozolomide Accord zawiera laktozę

Ten lek zawiera laktozę (rodzaj cukru). Jeśli pacjent został kiedykolwiek poinformowany przez lekarza, że nie toleruje niektórych cukrów, to przed zastosowaniem leku tego leku powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym.

Temozolomide Accord zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Temozolomide Accord

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Jak otworzyć saszetkę

Aby otworzyć saszetkę, należy ją zgiąć i rozerwać wzdłuż linii zgięcia w rogu saszetki, gdzie znajduje się nacięcie.

Lek Temozolomide Accord powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w leczeniu guzów mózgu.

Dawkowanie i czas leczenia

Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla pacjenta dawkę temozolomidu. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy guz pojawił się ponownie i czy pacjent był poddany wcześniej chemioterapii. Lekarz może zalecić stosowanie innych leków (leków przeciwwymiotnych) przed i (lub) po zażyciu temozolomidu w celu uniknięcia lub opanowania wymiotów.

Przepisaną dawkę leku Temozolomide Accord należy zażywać raz na dobę. Lek należy zażyć na czczo; na przykład co najmniej godzinę przed planowanym śniadaniem. Kapsułkę(i) należy połykać w całości popijając szklanką wody. Nie należy otwierać, kruszyć ani rozgryzać kapsułek.

Jeśli kapsułka jest uszkodzona, należy unikać zetknięcia proszku znajdującego się w kapsułce ze skórą, oczami lub nosem. Należy unikać wdychania proszku. Jeśli przypadkowo dojdzie do kontaktu proszku z oczami lub nosem, należy tę okolicę przepłukać wodą.

Jeśli pacjent zażywa lek Temozolomide Accord w skojarzeniu z radioterapią (nowo zdiagnozowani pacjenci):

Podczas trwania radioterapii lekarz rozpocznie podawanie temozolomidu w dawce 75 mg/m² pc, a zażywana dawka dobową będzie zależała od wzrostu i masy ciała pacjenta. Pacjent będzie zażywał tę dawkę codziennie przez 42 dni (do 49 dni) razem z radioterapią. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i tolerancję temozolomidu przez pacjenta, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Po zakończeniu radioterapii nastąpi 4-tygodniowa przerwa w leczeniu, aby organizm pacjenta mógł się zregenerować.

Następnie, rozpocznie się okres monoterapii.

W okresie monoterapii, dawka i sposób podawania leku Temozolomide Accord różni się od sposobu podawania w okresie leczenia skojarzonego. Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla danego pacjenta dawkę leku. Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia, a każdy cykl trwa 28 dni. Pacjent będzie zażywał temozolomid w nowej dawce początkowo 150 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28-dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W zależności od wyników badań krwi i tolerancji temozolomidu przez pacjenta podczas każdego cyklu, dawka leku może zostać zmieniona, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

Jeśli pacjent zażywa tylko lek Temozolomide Accord (bez radioterapii):

Cykl leczenia lekiem Temozolomide Accord obejmuje 28 dni. Pacjent będzie zażywał kapsułki raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28 –dniowy cykl leczenia.

Po 28. dniu rozpoczyna się nowy cykl leczenia. Pacjent będzie ponownie zażywał lek raz na dobę przez pierwszych pięć dni po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Przed każdym nowym cyklem leczenia, będą wykonane badania krwi, w celu oceny czy dawka temozolomidu wymaga dostosowania.

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła 200 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Jeśli pacjent otrzymywał chemioterapię, pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła 150 mg/m² pc. raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu.

W zależności od wyników badań krwi lekarz może dostosować dawkę leku w następnym cyklu. Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien upewnić się, że dokładnie zrozumiał ile kapsułek i o jakiej mocy powinien zażywać codziennie, oraz jak długo powinien zażywać określoną dawkę.

Dotyczy wszystkich pacjentów

Temozolomid występuje w kapsułkach o różnej mocy (moc leku w mg jest podana na opakowaniu). Kapsułki o różnej mocy mają inny kolor wieczka. W zależności od tego jaką dawkę temozolomidu przepisał lekarz, podczas cyklu leczenia każdego dnia stosowania leku pacjent może zażywać kilka kapsułek.

- Pacjent musi być pewny, że na pewno zrozumiał ile kapsułek każdej mocy musi zażyć. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę, aby zapisał liczbę kapsułek każdej mocy (również kolor), którą pacjent musi przyjąć każdego dnia stosowania leku.
- Pacjent musi być pewny, że dokładnie wie, które dni są dniami stosowania leku.
- Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien ponownie otrzymać od lekarza prowadzącego instrukcję dotyczącą dawki. Czasem dawka lub liczba i rodzaj kapsułek, które pacjent powinien zażywać mogą różnić się od stosowanych w ostatnim cyklu.

- Jeśli po powrocie do domu pacjent stwierdzi, że nie jest pewien jak zażyć właściwą dawkę, należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia. Błędy w sposobie stosowania leku mogą mieć poważne następstwa dla zdrowia pacjenta.

Zażywanie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide Accord

Jeśli przypadkowo pacjent zażyje więcej kapsułek niż zalecił lekarz, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Pominięcie zastosowania leku Temozolomide Accord

Pominiętą dawkę leku należy zażyć możliwie jak najszybciej, w ciągu tego samego dnia. Jeśli minął cały dzień, należy zasięgnąć porady lekarza. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki bez wyraźnego zalecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U pacjentów stosujących temozolomid w skojarzeniu z radioterapią, działania niepożądane mogą być inne, niż u pacjentów leczonych samym temozolomidem.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:

- ciężka reakcja alergiczna (nadwrażliwości) (wysypka, może być swędząca; świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania),
- niekontrolowane krwawienie,
- drgawki (konwulsje),
- gorączka,
- dreszcze,
- ciężkie, nieprzemijające bóle głowy.

Leczenie temozolomidem może powodować zmniejszenie liczby niektórych komórek krwi. Może to powodować zwiększone występowanie siniaków lub krwawień, niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek), gorączkę, i (lub) zmniejszoną odporność na zakażenia. Zmniejszenie liczby komórek krwi jest zazwyczaj krótkotrwałe, ale w niektórych przypadkach może być długotrwałe i prowadzić do ciężkiej postaci niedokrwistości (niedokrwistość anaplastyczna). Lekarz prowadzący będzie zalecał regularną kontrolę krwi, w celu wykrycia jakichkolwiek zmian i zadecyduje czy jest konieczne specjalne leczenie. W niektórych przypadkach otrzymywana przez pacjenta dawka temozolomidu będzie zmniejszona lub leczenie przerwane.

Inne zgłaszane działania niepożądane wymieniono poniżej:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób) to:

- utrata apetytu, trudności w mowie, ból głowy
- wymioty, nudności, biegunka, zaparcia
- wysypka, wypadanie włosów
- zmęczenie

Częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób) to:

- zakażenia, zakażenia jamy ustnej
- zmniejszona liczba krwinek (neutropenia, limfopenia, trombocytopenia)
- reakcja alergiczna
- zwiększenie stężenia cukru we krwi

- zaburzenia pamięci, depresja, niepokój, splątanie, niemożność zasypiania lub utrzymania snu
- zaburzenia koordynacji i równowagi
- trudności w koncentracji, zmiana stanu psychicznego lub czujności, zapominanie
- zawroty głowy, zaburzenia czucia, uczucie mrowienia, drżenia, zaburzenia smaku
- częściowa utrata wzroku, nieprawidłowe widzenie, podwójne widzenie, suchość lub ból oczu
- głuchota, dzwonięcie w uszach, ból ucha
- zakrzep krwi w płucach lub nogach, wysokie ciśnienie tętnicze krwi
- zapalenie płuc, skrócenie oddechu, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie zatok
- ból brzucha lub żołądka, rozstrój żołądka/zgaga, trudności w połykaniu
- sucha skóra, świąd
- uszkodzenie mięśni, osłabienie mięśni, bóle mięśni
- ból stawów, ból pleców
- częste oddawanie moczu, trudności z zatrzymaniem moczu
- gorączka, objawy grypopodobne, ból, złe samopoczucie, przeziębienie lub grypa
- zatrzymanie płynów, obrzęk nóg
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
- uszkodzenia popromienne

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób) to:

- zakażenia mózgu (opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) w tym przypadki śmiertelne
- zakażenia ran
- nowe lub ponowna aktywacja zakażenia wirusem cytomegalii
- ponowna aktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
- nowotwory wtórne, w tym białaczka
- zmniejszona liczba krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia)
- czerwone plamy pod skórą
- moczówka prosta (objawy obejmują częstsze oddawanie moczu i uczucie pragnienia), niski poziom potasu we krwi
- zmienność nastroju, halucynacje
- częściowy paraliż, zmiana w odczuwaniu zapachów
- zaburzenia słuchu, zakażenie ucha środkowego
- kołatanie serca (kiedy czuje się bicie serca), uderzenia gorąca
- obrzęk żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, suchość w jamie ustnej
- zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby (w tym śmiertelna niewydolność wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny
- pęcherze na ciele lub w jamie ustnej, złuszczenie się skóry, wykwity skórne, bolesne zaczerwienienie skóry, ciężka wysypka z obrzękiem skóry (w tym dłoni i stóp)
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, pokrzywka, zwiększone pocenie się, zmiana koloru skóry
- trudności w oddawaniu moczu
- krwawienie z pochwy, podrażnienie pochwy, nieobecność lub obfite miesiączki, ból piersi, impotencja seksualna
- dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienia języka, pragnienie, choroby zębów
- suchość oczu

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V*.

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Temozolomide Accord

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe połknięcie kapsułek może spowodować śmierć dziecka.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Szaszетка

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Należy poinformować farmaceutę, jeśli pacjent zauważy jakąkolwiek zmianę w wyglądzie kapsułek.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Temozolomide Accord

- Substancją czynną leku jest temozolomid.
Temozolomide Accord 5 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 5 mg temozolomidu.
Temozolomide Accord 20 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 20 mg temozolomidu.
Temozolomide Accord 100 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 100 mg temozolomidu.
Temozolomide Accord 140 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 140 mg temozolomidu.
Temozolomide Accord 180 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 180 mg temozolomidu.
Temozolomide Accord 250 mg kapsułki twarde: Każda kapsułka zawiera 250 mg temozolomidu.
- Inne składniki leku to:
Zawartość kapsułki:
laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetyloskrobia sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.
Otoczka kapsułki:
Temozolomide Accord 5 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), indygotyna (E 132), woda.
Temozolomide Accord 20 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), woda.
Temozolomide Accord 100 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), woda.
Temozolomide Accord 140 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), indygotyna (E 132), woda.
Temozolomide Accord 180 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), woda.
Temozolomide Accord 250 mg kapsułki twarde: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), woda.
Tusz użyty do nadruku zawiera:
szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172) i potasu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Temozolomide Accord i co zawiera opakowanie

Lek Temozolomide Accord 5 mg kapsułki twarde mają biały korpus, zielone wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „5” nadrukowane czarnym tuszem.

Lek Temozolomide Accord 20 mg kapsułki twarde mają biały korpus, żółte wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „20” nadrukowane czarnym tuszem.

Lek Temozolomide Accord 100 mg kapsułki twarde mają biały korpus, różowe wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „100” nadrukowane czarnym tuszem.

Lek Temozolomide Accord 140 mg kapsułki twarde mają biały korpus, niebieskie wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „140” nadrukowane czarnym tuszem.

Lek Temozolomide Accord 180 mg kapsułki twarde mają biały korpus, rdzawoczerwone wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „180” nadrukowane czarnym tuszem.

Lek Temozolomide Accord 250 mg kapsułki twarde mają biały korpus, białe wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „250” nadrukowane czarnym tuszem.

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach z oranżowego szkła zawierających 5 lub 20 kapsułek. Każde pudełko kartonowe zawiera jedną butelkę.

Kapsułki twarde są oddzielnie pakowane w saszetki, przy czym każda saszetka zawiera 1 kapsułkę. Każde pudełko zawiera 5 lub 20 saszetek.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

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

W celu uzyskania informacji na temat tego leku należy skontaktować się z lokalnym przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego

AT / BE / BG / CY / CZ / DE / DK / EE / FI / FR / HR / HU / IE / IS / IT / LT / LV / LU / 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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych: <http://www.ema.europa.eu/>.