

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temozolomidă Accord 5 mg capsule.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă 5 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 168 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulele sunt capsule tari de gelatină, de culoare verde/albă, inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „5” pe corp.

Fiecare capsulă are o dimensiune de aproximativ 15 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temozolomidă Accord este indicată pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapie (RT) și, ulterior, ca monoterapie.
- pacienților copii cu vârsta peste trei ani, adolescenți și adulți cu gliom malign, precum glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie prescrisă numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat și tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temozolomidă Accord se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmată de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, la doza zilnică de 75 mg/m², timp de 42 de zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 de fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ trebuie să fie evaluate săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică. Administrarea TMZ poate fi continuată pe toată durata fazei concomitente de 42 de zile (până la maximum 49 de zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- numărul absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform criteriilor de toxicitate comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemoleucogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

<i>Tabelul 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ</i>		
Toxicitate	Întrerupere temporară a TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9 /l$	$< 0,5 \times 10^9 /l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9 /l$	$< 10 \times 10^9 /l$
Toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

^a : Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează în monoterapie pentru încă 6 cicluri de tratament. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 o dată pe zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza este crescută la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică conform CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitatea. Reducerea dozelor și întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie efectuată conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă în Ziua 22 (la 21 de zile după prima doză de TMZ). Doza de TMZ trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

Tabelul 2. Nivelul dozelor de TMZ pentru monoterapie

Nivelul dozei	Doza de TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{zi}$)	Observații
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

Tabelul 3. Reducerea dozei de TMZ sau întreruperea administrării pe durata fazei de monoterapie

Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9 /l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9 /l$	Vezi adnotarea b
Toxicitate non-hematologică conform	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)		
<p>^a : Nivelul dozelor TMZ este prezentat în Tabelul 2.</p> <p>^b : Administrarea TMZ trebuie întreruptă dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină, în continuare, toxicitate inacceptabilă • același Grad 3 de toxicitate non-hematologică (exceptând alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei. 		

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de și peste 3 ani cu glioame maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului de tratament, urmate de 23 zile de pauză (în total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m² o dată pe zi, iar în cel de-al doilea ciclu de tratament este crescută la 200 mg/m² o dată pe zi, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta de și peste 3 ani, TMZ trebuie utilizată numai în tratamentul glioamelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală față de cei cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea TMZ la pacienții cu insuficiența hepatică severă (clasa Child C) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil să fie necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau renală. Cu toate acestea, este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienții cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârstă. Cu toate acestea, pacienții vârstnici (> 70 ani) par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie să fie administrată în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu trebuie să se mai administreze o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 de zile au prezentat un risc specific de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, acești pacienți trebuie să continue profilaxia până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în cadrul unui regim cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții aflați în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi, trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asociere cu dexametazonă sau cu alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu TMZ a fost raportată afectarea funcției hepatice, inclusiv insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuate teste de bază ale funcției hepatice. Dacă rezultatele nu sunt normale, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă, inclusiv riscul de insuficiență hepatică letală. Pentru pacienții aflați într-un ciclu de tratament de 42 zile, teste ale funcției hepatice trebuie efectuate la jumătatea acestui ciclu de tratament. Pentru toți pacienții, testele funcției hepatice trebuie verificate după încheierea fiecărui ciclu de tratament. Pentru pacienții cu tulburări grave ale funcției hepatice, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc în continuarea tratamentului. Toxicitatea hepatică poate apărea la câteva săptămâni de la ultimul tratament cu temozolomidă.

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Afectiuni maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancere secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ.

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ, mai jos fiind date câteva îndrumări:

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și pe durata fazei de monoterapie se recomandă profilaxia antiemetică.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestă prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie înțurnite următoarele valori ale parametrilor de laborator: $\text{NaN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. În Ziua 22 (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal trebuie să se efectueze o hemoleucogramă completă până în momentul în care valoarea $\text{NaN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ iar numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Dacă valoarea NaN scade sub $1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de trombocite scade sub $50 \times 10^9/\text{l}$ în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu de tratament doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ și $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. Doza minimă recomandată este de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea TMZ la copiii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copiii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Vârstnici (> 70 ani)

Pacienții vârstnici par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze, precum și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermăi înainte de tratament (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea TMZ în asociere cu ranitidina, într-un studiu clinic de fază I, nu a modificat mărimea absorbției temozolomidei sau expunerea la metabolitul său activ, monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

Administrarea TMZ cu alimente a provocat o scădere cu 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temozolomidă Accord nu trebuie să fie administrată concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale rezultată în urma studiilor clinice de Fază II, administrarea concomitentă cu dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron,

antagoniști ai receptorilor H₂ sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Administrarea concomitentă cu acidul valproic a fost asociată cu o scădere mică, dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, având în vedere că TMZ nu este metabolizată la nivel hepatic și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Sarcina

Nu există date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat doza de TMZ de 150 mg/m², au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Prin urmare, în mod normal, Temozolomidă Accord nu trebuie să fie administrată femeilor gravide. În cazul trebuie să fie luată în considerare administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermei înainte de tratament, deoarece există posibilitatea apariției infertilității ireversibile din cauza tratamentului cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Date clinice

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie.

Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3-4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții adverse sunt prezentate în tabele conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă</i>	
Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , herpes simplex, reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiență, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie [†] , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ⁱ
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice ^j , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmaticice a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică

^b Include gastroenterită, gastroenterită virală

^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing

^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică

^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare

^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală

^g Include otalgie, disconfort auricular

^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal

ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților

^j Include valori crescute ale testelor funcționale hepatice, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice

^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei

† Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observat efectul de mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscut ca toxicitatea de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent și de monoterapie, au fost observate valori anormale ale numărului de neutrofile, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente neutropenice, la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat valori anormale ale numărului de trombocite, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Au apărut trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor câteva cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar recuperarea a fost rapidă, de obicei, în 1-2 săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări cumulative de mielosupresie. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul de sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei poate crește riscul de infecție.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, au fost incluși 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de neutrofile, precum și 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/\text{l}$), 9% comparativ cu 3%, la femei comparativ cu bărbații, în cazul primului ciclu de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recurență de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți nou diagnosticați cu glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea evenimentelor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți, s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală per ciclu de tratament cu durată peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de tratament cu durată peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 de zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecții, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice-alți agenți alchilanți, cod ATC L01AX03.

Mecanism de acțiune

TMZ este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă MTIC. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

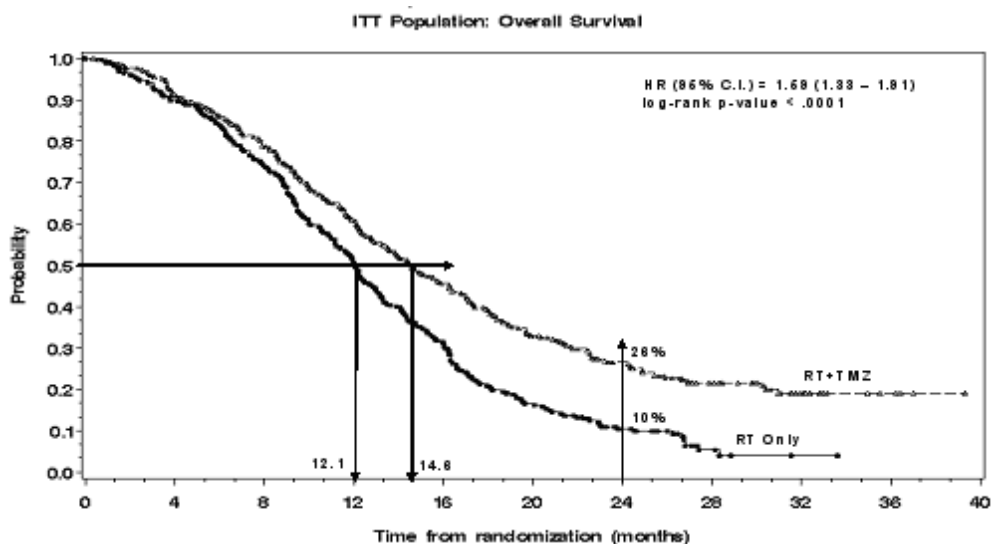
Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Un număr total de 573 pacienți au fost randomizați pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai radioterapie (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, din prima până în ultima zi de radioterapie, timp de 42 zile (cu un maximum de 49 zile). Acest regim a fost urmat de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 - 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții din brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata RT și a tratamentului combinat cu TMZ.

TMZ a fost administrată ca terapie de salvare pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul numai cu radioterapie, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (Î 95% pentru RR = 1,33 - 1,91) cu un log-rank p<0,0001 în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea estimată de supraviețuire după 2 ani sau mai mult (26% față de 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Asocierea TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu RT singură (Figura 1).



ITT population: Overall Survival = Populația ITT: supraviețuire globală
 Probability = Probabilitate
 Time from randomization (months) = Timpul trecut de la randomizare (luni)

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația cu intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu status de performanță precară (OMS SP=2, n=70), la care supraviețuirea globală și timpul până la progresia bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși, acești pacienți nu par a avea un risc inacceptabil datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] ≥ 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice desfășurate cu TMZ orală. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie) iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ versus procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresia bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin scanare IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, valoarea mediană a supraviețuirii în absența progresiei bolii a fost de 2,1 luni, iar valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o valoare mediană a SPB de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 7,34 luni pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu grupul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic, precum și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 de puncte) au fost favorabile TMZ față de procarbazină. Valorile mediane ale timpilor până la progresia bolii, relativ la aceste obiective, au variat între 0,7 luni și 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ decât pentru procarbazină (log rank $p = < 0,01 - 0,03$).

Astrocitom anaplastic recurent

Într-un studiu multicentric, global, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplastic la prima recădere, rata de SPB la 6 luni a fost de 46%. Valoarea mediană a ratei de SPB a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) n=162. La 43 pacienți s-a raportat evoluție stabilă a bolii. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente la populația ITT, a fost de 44%, cu o valoare mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie a bolii. Pentru populația eligibilă din punct de vedere histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani) cu gliom recurent de trunchi cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic, TMZ este hidrolizată spontan, în principal la metaboliții activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ și N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, t_{1/2} al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la minimum 20 minute după administrare (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând o absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (între 10% și 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele cu afinitate mare de legare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică (t_{1/2}) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește nemodificată în urina din 24 ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamidă (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați.

Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ pe grupuri de pacienți a evidențiat faptul că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumat. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți decât la adulți; cu toate acestea, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclul de tratament atât la copii cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul gastrointestinal, iar la doze mari, care au fost letale pentru 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția reacțiilor adverse asupra aparatului de reproducere masculin și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile legate de doza de medicament ale numărului de leucocite și trombocite par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o varietate de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la începerea administrării. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale limfocitelor din sângele uman periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză anhidră
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidonglicolat de sodiu tip A
Acid tartric
Acid stearic

Învelișul capsulei

Gelatină
Apă
Dioxid de titan (E 171)
Oxid galben de fer (E 172)
Indigo carmin (E 132)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Propilenglicol
Oxid negru de fer (E 172)
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

Plic

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon

Flacoane din sticlă brună tip III, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii și un desicant conținând 5 sau 20 capsule.

Cutia conține un flacon.

Plic

Plic din poliester/aluminiu/polietilenă (PET/alu/PE).

Fiecare plic conține o capsulă.

Ambalaje a câte 5 sau 20 de capsule ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaje să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii din interiorul acesteia cu pielea sau mucoasele. Dacă TMZ Accord a intrat în contact cu pielea sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și în mod insistent cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu lase capsulele la vederea și îndemâna copiilor, acestea trebuind păstrate de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/615/001
EU/1/10/615/002
EU/1/10/615/025
EU/1/10/615/026

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 martie 2010
Data ultimei reînnoiri: 12 ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temozolomidă Accord 20 mg capsule.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 14,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulele sunt capsule tari de gelatină, de culoare galbenă/albă, inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „20” pe corp.

Fiecare capsulă are o dimensiune de aproximativ 11 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temozolomidă Accord este indicată pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapie (RT) și, ulterior, ca monoterapie.
- pacienților copii cu vârsta peste trei ani, adolescenți și adulți cu gliom malign, precum glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie prescrisă numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat și tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temozolomidă Accord se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmată de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, la doza zilnică de 75 mg/m², timp de 42 de zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 de fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ trebuie să fie evaluate săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică. Administrarea TMZ poate fi continuată pe toată durata fazei concomitente de 42 de zile (până la maximum 49 de zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- numărul absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform criteriilor de toxicitate comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemoleucogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

<i>Tabelul 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ</i>		
Toxicitate	Întrerupere temporară a TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9 /l$	$< 0,5 \times 10^9 /l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9 /l$	$< 10 \times 10^9 /l$
Toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4
^a : Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.		

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează în monoterapie pentru încă 6 cicluri de tratament. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 o dată pe zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza este crescută la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică conform CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitatea. Reducerea dozelor și întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie efectuată conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă în Ziua 22 (la 21 de zile după prima doză de TMZ). Doza de TMZ trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

Tabelul 2. Nivelul dozelor de TMZ pentru monoterapie

Nivelul dozei	Doza de TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{zi}$)	Observații
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

Tabelul 3. Reducerea dozei de TMZ sau întreruperea administrării pe durata fazei de monoterapie

Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	< 50 x 10 ⁹ /l	Vezi adnotarea b
Toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b
^a : Nivelul dozelor TMZ este prezentat în Tabelul 2. ^b : Administrarea TMZ trebuie întreruptă dacă: <ul style="list-style-type: none"> • nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină, în continuare, toxicitate inacceptabilă • același Grad 3 de toxicitate non-hematologică (exceptând alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei. 		

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de și peste 3 ani cu gliome maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului de tratament, urmate de 23 zile de pauză (în total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m² o dată pe zi, iar în cel de-al doilea ciclu de tratament este crescută la 200 mg/m² o dată pe zi, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta de și peste 3 ani, TMZ trebuie utilizată numai în tratamentul gliomelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală față de cei cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea TMZ la pacienții cu insuficiența hepatică severă (clasa Child C) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil să fie necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau renală. Cu toate acestea, este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienții cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârstă. Cu toate acestea, pacienții vârstnici (> 70 ani) par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie să fie administrată în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu trebuie să se mai administreze o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 de zile au prezentat un risc specific de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, acești pacienți trebuie să continue profilaxia până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în cadrul unui regim cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții aflați în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi, trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asocieri cu dexametazonă sau cu alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu TMZ a fost raportată afectarea funcției hepatice, inclusiv insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuate teste de bază ale funcției hepatice. Dacă rezultatele nu sunt normale, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă, inclusiv riscul de insuficiență hepatică letală. Pentru pacienții aflați într-un ciclu de tratament de 42 zile, teste ale funcției hepatice trebuie efectuate la jumătatea acestui ciclu de tratament. Pentru toți pacienții, testele funcției hepatice trebuie verificate după încheierea fiecărui ciclu de tratament. Pentru pacienții cu tulburări grave ale funcției hepatice, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc în continuarea tratamentului. Toxicitatea hepatică poate apărea la câteva săptămâni de la ultimul tratament cu temozolomidă.

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Afecțiuni maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancere secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ.

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ, mai jos fiind date câteva îndrumări:

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și pe durata fazei de monoterapie se recomandă profilaxia antiemetică.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestă prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. În Ziua 22 (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal trebuie să se efectueze o hemoleucogramă completă până în momentul în care valoarea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ iar numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Dacă valoarea NAN scade sub $1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de trombocite scade sub $50 \times 10^9/\text{l}$ în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu de tratament doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ și $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. Doza minimă recomandată este de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea TMZ la copiii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copiii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Vârstnici (> 70 ani)

Pacienții vârstnici par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze, precum și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermei înainte de tratament (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea TMZ în asocieri cu ranitidina, într-un studiu clinic de fază I, nu a modificat mărimea absorbției TMZ sau expunerea la metabolitul său activ, monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

Administrarea TMZ cu alimente a provocat o scădere cu 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temozolomidă Accord nu trebuie să fie administrată concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale rezultată în urma studiilor clinice de Fază II, administrarea concomitentă cu dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H_2 sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Administrarea concomitentă cu acidul valproic a fost asociată cu o scădere mică, dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, având în vedere că TMZ nu este metabolizată la nivel hepatic și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Sarcina

Nu există date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat doza de TMZ de 150 mg/m^2 , au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Prin urmare, în mod normal, TMZ nu trebuie să fie administrată femeilor gravide. În cazul trebuie să fie luată în considerare administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermei înainte de tratament, deoarece există posibilitatea apariției infertilității ireversibile din cauza tratamentului cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Date clinice

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie. Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3 - 4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții adverse sunt prezentate în tabele conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă</i>	
Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , <i>herpes simplex</i> , reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiență, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încetșoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie [†] , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie

<i>Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă</i>	
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, colestază, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupție cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ^l
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice ^l , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică

^b Include gastroenterită, gastroenterită virală

^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing

^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică

^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare

^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală

^g Include otalgie, disconfort auricular

^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal

ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților

^j Include valori crescute ale testelor funcționale hepatice, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatiche ale enzimelor hepatice

^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei

[†] Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observat efectul de mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscut ca toxicitatea de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent și de monoterapie, au fost observate valori anormale ale numărului de neutrofile, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente neutropenice, la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat valori anormale ale numărului de trombocite, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Au apărut trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor câteva cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar recuperarea a fost rapidă, de obicei, în 1-2 săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări cumulative de mielosupresie. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul de sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei poate crește riscul de infecție.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, au fost incluși 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de neutrofile, precum și 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/\text{l}$), 9% comparativ cu 3%, la femei comparativ cu bărbații, în cazul primului ciclu de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recurență de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți nou diagnosticați cu glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18 ani) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat

ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți, s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală per ciclu de tratament cu durată peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de tratament cu durată peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 de zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecții, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice-alți agenți alchilanți, cod ATC L01AX03

Mecanism de acțiune

Temozolomida este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă MTIC. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

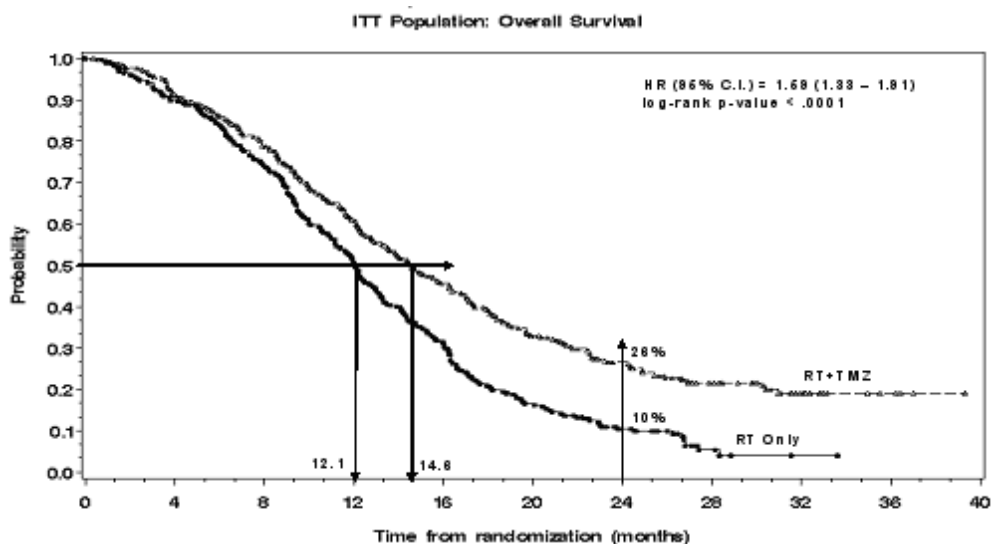
Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Au fost randomizați 573 pacienți pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, din prima până în ultima zi de RT, timp de 42 zile (cu un maximum de 49 zile). Acest regim a fost urmat de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 - 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții din brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata RT și a tratamentului combinat cu TMZ.

TMZ a fost administrată ca terapie de salvare pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul numai cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (ÎI 95% pentru RR = 1,33 - 1,91) cu un log-rank p<0,0001 în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea estimată de supraviețuire după 2 ani sau mai mult (26% față de 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Asocierea TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu RT singură (Figura 1).



ITT population: Overall Survival = Populația ITT: supraviețuire globală
 Probability = Probabilitate
 Time from randomization (months) = Timpul trecut de la randomizare (luni)

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația cu intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu status de performanță precară (OMS SP=2, n=70), la care supraviețuirea globală și timpul până la progresia bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși, acești pacienți nu par a avea un risc inacceptabil datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] ≥ 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice desfășurate cu TMZ orală. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie) iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ versus procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresia bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin scanare IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, valoarea mediană a supraviețuirii în absența progresiei bolii a fost de 2,1 luni, iar valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o valoare mediană a SPB de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 7,34 luni pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu grupul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic, precum și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 de puncte) au fost favorabile TMZ față de procarbazină. Valorile mediane ale timpilor până la progresia bolii, relativ la aceste obiective, au variat între 0,7 luni și 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ decât pentru procarbazină (log rank $p = < 0,01 - 0,03$).

Astrocitom anaplastic recurent

Într-un studiu multicentric, global, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplastic la prima recădere, rata de SPB la 6 luni a fost de 46%. Valoarea mediană a ratei de SPB a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) n=162. La 43 pacienți s-a raportat evoluție stabilă a bolii. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente la populația ITT, a fost de 44%, cu o valoare mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie a bolii. Pentru populația eligibilă din punct de vedere histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani) cu gliom recurent de trunchi cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic, TMZ este hidrolizată spontan, în principal la metaboliții activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ și N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, t_{1/2} al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la minimum 20 minute după administrare (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând o absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (între 10% și 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele cu afinitate mare de legare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică (t_{1/2}) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește nemodificată în urina din 24 ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamidă (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați.

Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ pe grupuri de pacienți a evidențiat faptul că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumat. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară până la moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți decât la adulți; cu toate acestea, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclul de tratament atât la copii cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul gastrointestinal, iar la doze mari, care au fost letale pentru 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția reacțiilor adverse asupra aparatului de reproducere masculin și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile legate de doza de medicament ale numărului de leucocite și trombocite par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o varietate de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la începerea administrării. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale limfocitelor din sângele uman periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză anhidră
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidonglicolat de sodiu tip A
Acid tartric
Acid stearic

Învelișul capsulei

Gelatină, apă, dioxid de titan (E171) și oxid galben de fer (E172).

Cerneală de inscripționare

Shellac
Propilenglicol
Oxid negru de fer (E172)
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

Plic

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon

Flacoane din sticlă brună tip III, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii și un desicant conținând 5 sau 20 capsule.

Cutia conține un flacon.

Plic

Plic din poliester/aluminiu/polietilenă (PET/alu/PE).

Fiecare plic conține o capsulă.

Ambalaje a câte 5 sau 20 de capsule ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaje să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii din interiorul acesteia cu pielea sau mucoasele. Dacă Temozolomidă Accord a intrat în contact cu pielea sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și în mod insistent cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu lase capsulele la vedere și îndemâna copiilor, acestea trebuind păstrate de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

EU/1/10/615/027

EU/1/10/615/028

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 martie 2010

Data ultimei reînnoiri: 12 ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temozolomidă Accord 100 mg capsule.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă 100 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 73 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulele sunt capsule tari de gelatină, de culoare roz/albă, inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „100” pe corp.

Fiecare capsulă are o dimensiune de aproximativ 15 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temozolomidă Accord este indicată pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapie (RT) și, ulterior, ca monoterapie.
- pacienților copii cu vârsta peste trei ani, adolescenți și adulți cu gliom malign, precum glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie prescrisă numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat și tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temozolomidă Accord se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmată de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, la doza zilnică de 75 mg/m², timp de 42 de zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 de fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ trebuie să fie evaluate săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică. Administrarea TMZ poate fi continuată pe toată durata fazei concomitente de 42 de zile (până la maximum 49 de zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- numărul absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform criteriilor de toxicitate comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemoleucogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

<i>Tabelul 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ</i>		
Toxicitate	Întrerupere temporară a TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9 /l$	$< 0,5 \times 10^9 /l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9 /l$	$< 10 \times 10^9 /l$
Toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

^a : Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează în monoterapie pentru încă 6 cicluri de tratament. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 o dată pe zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza este crescută la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică conform CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitatea. Reducerea dozelor și întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie efectuată conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă în Ziua 22 (la 21 de zile după prima doză de TMZ). Doza de TMZ trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

Tabelul 2. Nivelul dozelor de TMZ pentru monoterapie

Nivelul dozei	Doza de TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{zi}$)	Observații
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

Tabelul 3. Reducerea dozei de TMZ sau întreruperea administrării pe durata fazei de monoterapie

Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9 /l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9 /l$	Vezi adnotarea b
Toxicitate non-hematologică conform	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)		
<p>^a : Nivelul dozelor TMZ este prezentat în Tabelul 2.</p> <p>^b : Administrarea TMZ trebuie întreruptă dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină, în continuare, toxicitate inacceptabilă • același Grad 3 de toxicitate non-hematologică (exceptând alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei. 		

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de și peste 3 ani cu glioame maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului de tratament, urmate de 23 zile de pauză (în total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m² o dată pe zi, iar în cel de-al doilea ciclu de tratament este crescută la 200 mg/m² o dată pe zi, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta de și peste 3 ani, TMZ trebuie utilizată numai în tratamentul gliomelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală față de cei cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea TMZ la pacienții cu insuficiența hepatică severă (clasa Child C) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil să fie necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau renală. Cu toate acestea, este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienții cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârstă. Cu toate acestea, pacienții vârstnici (> 70 ani) par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie să fie administrată în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu trebuie să se mai administreze o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 de zile au prezentat un risc specific de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, acești pacienți trebuie să continue profilaxia până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în cadrul unui regim cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții aflați în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi, trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asocieri cu dexametazonă sau cu alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu TMZ a fost raportată afectarea funcției hepatice, inclusiv insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuate teste de bază ale funcției hepatice. Dacă rezultatele nu sunt normale, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă, inclusiv riscul de insuficiență hepatică letală. Pentru pacienții aflați într-un ciclu de tratament de 42 zile, teste ale funcției hepatice trebuie efectuate la jumătatea acestui ciclu de tratament. Pentru toți pacienții, testele funcției hepatice trebuie verificate după încheierea fiecărui ciclu de tratament. Pentru pacienții cu tulburări grave ale funcției hepatice, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc în continuarea tratamentului. Toxicitatea hepatică poate apărea la câteva săptămâni de la ultimul tratament cu temozolomidă.

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Afecțiuni maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancer secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ.

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ, mai jos fiind date câteva îndrumări:

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat:

Înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și pe durata fazei de monoterapie se recomandă profilaxia antiemetică.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestă prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: $\text{NaN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. În Ziua 22 (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal trebuie să se efectueze o hemoleucogramă completă până în momentul în care valoarea $\text{NaN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ iar numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Dacă valoarea NaN scade sub $1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de trombocite scade sub $50 \times 10^9/\text{l}$ în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu de tratament doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ și $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. Doza minimă recomandată este de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea TMZ la copiii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copiii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Vârstnici (> 70 ani)

Pacienții vârstnici par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze, precum și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermăi înainte de tratament (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea TMZ în asociere cu ranitidina, într-un studiu clinic de fază I, nu a modificat mărimea absorbției TMZ sau expunerea la metabolitul său activ, monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

Administrarea TMZ cu alimente a provocat o scădere cu 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temozolomidă Accord nu trebuie să fie administrată concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale rezultată în urma studiilor clinice de Fază II, administrarea concomitentă cu dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron,

antagoniști ai receptorilor H₂ sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Administrarea concomitentă cu acidul valproic a fost asociată cu o scădere mică, dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, având în vedere că TMZ nu este metabolizată la nivel hepatic și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Sarcina

Nu există date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat doza de TMZ de 150 mg/m², au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Prin urmare, în mod normal, Temozolomidă Accord nu trebuie să fie administrată femeilor gravide. În cazul trebuie să fie luată în considerare administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermei înainte de tratament, deoarece există posibilitatea apariției infertilității ireversibile din cauza tratamentului cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Date clinice

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția

cutanată tranzitorie. Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3-4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții adverse sunt prezentate în tabele conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă</i>	
Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , herpes simplex, reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiență, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie [†] , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ⁱ
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice ^j , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmaticice a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică

^b Include gastroenterită, gastroenterită virală

^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing

^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică

^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare

^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală

^g Include otalgie, disconfort auricular

^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal

ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților

^j Include valori crescute ale testelor funcționale hepatice, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice

^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei

[†] Inklusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observat efectul de mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscut ca toxicitatea de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent și de monoterapie, au fost observate valori anormale ale numărului de neutrofile, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente neutropenice, la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat valori anormale ale numărului de trombocite, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Au apărut trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor câteva cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar recuperarea a fost rapidă, de obicei, în 1-2 săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări cumulative de mielosupresie. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul de sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei poate crește riscul de infecție.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, au fost incluși 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de neutrofile, precum și 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($NAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/l$), 9% comparativ cu 3%, la femei comparativ cu bărbații, în cazul primului ciclu de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recurență de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți nou diagnosticați cu glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți, s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală per ciclu de tratament cu durată peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de tratament cu durată peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 de zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecții, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratament de susținere.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice-alți agenți alchilanți, cod ATC L01AX03

Mecanism de acțiune

TMZ este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă MTIC. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

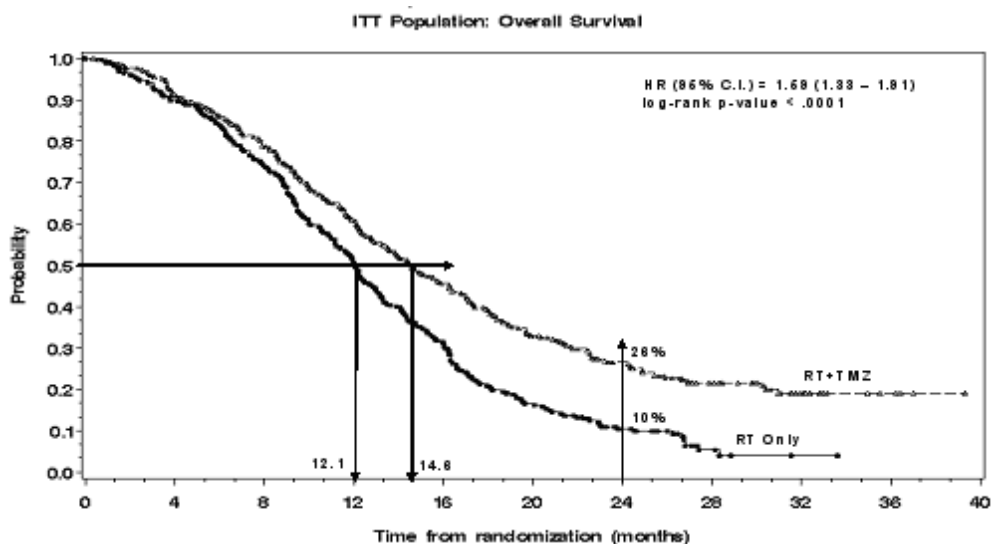
Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Au fost randomizați 573 pacienți pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, din prima până în ultima zi de RT, timp de 42 zile (cu un maximum de 49 zile). Acest regim a fost urmat de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 - 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții din brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata RT și a tratamentului combinat cu TMZ.

TMZ a fost administrată ca terapie de salvare pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul numai cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (Î 95% pentru RR = 1,33 - 1,91) cu un log-rank p<0,0001 în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea estimată de supraviețuire după 2 ani sau mai mult (26% față de 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Asocierea TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu radioterapia singură (Figura 1).



ITT population: Overall Survival = Populația ITT: supraviețuire globală
 Probability = Probabilitate
 Time from randomization (months) = Timpul trecut de la randomizare (luni)

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația cu intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu status de performanță precară (OMS SP=2, n=70), la care supraviețuirea globală și timpul până la progresia bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși, acești pacienți nu par a avea un risc inacceptabil datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] ≥ 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice desfășurate cu temozolomidă orală. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie) iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ versus procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresia bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin scanare IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, valoarea mediană a supraviețuirii în absența progresiei bolii a fost de 2,1 luni, iar valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o valoare mediană a SPB de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 7,34 luni pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu grupul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic, precum și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 de puncte) au fost favorabile TMZ față de procarbazină. Valorile mediane ale timpilor până la progresia bolii, relativ la aceste obiective, au variat între 0,7 luni și 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ decât pentru procarbazină (log rank $p = < 0,01 - 0,03$).

Astrocitom anaplazic recurent

Într-un studiu multicentric, global, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplazic la prima recădere, rata de SPB la 6 luni a fost de 46%. Valoarea mediană a ratei de SPB a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) n=162. La 43 pacienți s-a raportat evoluție stabilă a bolii. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente la populația ITT, a fost de 44%, cu o valoare mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie a bolii. Pentru populația eligibilă din punct de vedere histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani) cu gliom recurent de trunchi cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic, TMZ este hidrolizată spontan, în principal la metaboliții activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ și N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, t_{1/2} al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la minimum 20 minute după administrare (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând o absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (între 10% și 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele cu afinitate mare de legare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică (t_{1/2}) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește nemodificată în urina din 24 ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamidă (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați.

Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ pe grupuri de pacienți a evidențiat faptul că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumător. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară până la moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți decât la adulți; cu toate acestea, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclul de tratament atât la copii cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul gastrointestinal, iar la doze mari, care au fost letale pentru 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția reacțiilor adverse asupra aparatului de reproducere masculin și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile legate de doza de medicament ale numărului de leucocite și trombocite par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o varietate de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la începerea administrării. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale limfocitelor din sângele uman periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză anhidră
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidonglicolat de sodiu tip A
Acid tartric
Acid stearic

Învelișul capsulei:

Gelatină
Apă
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fier (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Propilenglicol

Oxid negru de fer (E172)
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

Plic

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon

Flacoane din sticlă brună tip III, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii și un desicant conținând 5 sau 20 capsule.

Cutia conține un flacon.

Plic

Plic din poliester/aluminiu/polietilenă (PET/alu/PE).

Fiecare plic conține o capsulă.

Ambalaje a câte 5 sau 20 de capsule ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaje să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii din interiorul acesteia cu pielea sau mucoasele. Dacă TMZ Accord a intrat în contact cu pielea sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și în mod insistent cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu lase capsulele la vedere și îndemâna copiilor, acestea trebuind păstrate de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 martie 2010
Data ultimei reînnoiri: 12 ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temozolomidă Accord 140 mg capsule.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă 140 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 102,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulele sunt capsule tari de gelatină, de culoare albastru deschis/albă, inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „140” pe corp.

Fiecare capsulă are o dimensiune de aproximativ 19 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temozolomidă Accord este indicată pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapie (RT) și, ulterior, ca monoterapie.
- pacienților copii cu vârsta peste trei ani, adolescenți și adulți cu gliom malign, precum glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie prescrisă numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat și tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temozolomidă Accord se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmată de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, la doza zilnică de 75 mg/m², timp de 42 de zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 de fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ trebuie să fie evaluate săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică. Administrarea TMZ poate fi continuată pe toată durata fazei concomitente de 42 de zile (până la maximum 49 de zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- numărul absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform criteriilor de toxicitate comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemoleucogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

<i>Tabelul 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ</i>		
Toxicitate	Întrerupere temporară a TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9 / l$	$< 0,5 \times 10^9 / l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9 / l$	$< 10 \times 10^9 / l$
Toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

^a : Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează în monoterapie pentru încă 6 cicluri de tratament. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 o dată pe zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza este crescută la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică conform CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitatea. Reducerea dozelor și întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie efectuată conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă în Ziua 22 (la 21 de zile după prima doză de TMZ). Doza de TMZ trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

Tabelul 2. Nivelul dozelor de TMZ pentru monoterapie

Nivelul dozei	Doza de TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{zi}$)	Observații
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

Tabelul 3. Reducerea dozei de TMZ sau întreruperea administrării pe durata fazei de monoterapie

Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9 / l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9 / l$	Vezi adnotarea b
Toxicitate non-hematologică conform	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)		
<p>^a : Nivelul dozelor TMZ este prezentat în Tabelul 2.</p> <p>^b : Administrarea TMZ trebuie întreruptă dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină, în continuare, toxicitate inacceptabilă • același Grad 3 de toxicitate non-hematologică (exceptând alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei. 		

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de și peste 3 ani cu glioame maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului de tratament, urmate de 23 zile de pauză (în total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m² o dată pe zi, iar în cel de-al doilea ciclu de tratament este crescută la 200 mg/m² o dată pe zi, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta de și peste 3 ani, TMZ trebuie utilizată numai în tratamentul glioamelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală față de cei cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea TMZ la pacienții cu insuficiența hepatică severă (clasa Child C) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil să fie necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau renală. Cu toate acestea, este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienții cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârstă. Cu toate acestea, pacienții vârstnici (> 70 ani) par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie să fie administrată în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu trebuie să se mai administreze o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 de zile au prezentat un risc specific de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, acești pacienți trebuie să continue profilaxia până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în cadrul unui regim cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții aflați în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi, trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asociere cu dexametazonă sau cu alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu TMZ a fost raportată afectarea funcției hepatice, inclusiv insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuate teste de bază ale funcției hepatice. Dacă rezultatele nu sunt normale, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă, inclusiv riscul de insuficiență hepatică letală. Pentru pacienții aflați într-un ciclu de tratament de 42 zile, teste ale funcției hepatice trebuie efectuate la jumătatea acestui ciclu de tratament. Pentru toți pacienții, testele funcției hepatice trebuie verificate după încheierea fiecărui ciclu de tratament. Pentru pacienții cu tulburări grave ale funcției hepatice, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc în continuarea tratamentului. Toxicitatea hepatică poate apărea la câteva săptămâni de la ultimul tratament cu temozolomidă.

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Afecțiuni maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancer secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ.

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ, mai jos fiind date câteva îndrumări:

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și pe durata fazei de monoterapie se recomandă profilaxia antiemetică.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestată prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. În Ziua 22 (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal trebuie să se efectueze o hemoleucogramă completă până în momentul în care valoarea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ iar numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Dacă valoarea NAN scade sub $1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de trombocite scade sub $50 \times 10^9/\text{l}$ în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu de tratament doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ și $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. Doza minimă recomandată este de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea TMZ la copiii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copiii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Vârstnici (> 70 ani)

Pacienții vârstnici par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze, precum și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermăi înainte de tratament (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea TMZ în asociere cu ranitidina, într-un studiu clinic de fază I, nu a modificat mărimea absorbției TMZ sau expunerea la metabolitul său activ, monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

Administrarea TMZ cu alimente a provocat o scădere cu 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, TMZ nu trebuie să fie administrată concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale rezultată în urma studiilor clinice de Fază II, administrarea concomitentă cu dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H_2 sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Administrarea

concomitentă cu acidul valproic a fost asociată cu o scădere mică, dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, având în vedere că TMZ nu este metabolizată la nivel hepatic și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Sarcina

Nu există date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat doza de TMZ de 150 mg/m², au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Prin urmare, în mod normal, Temozolomidă Accord nu trebuie să fie administrată femeilor gravide. În cazul trebuie să fie luată în considerare administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermei înainte de tratament, deoarece există posibilitatea apariției infertilității ireversibile din cauza tratamentului cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Date clinice

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie.

Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3 - 4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții adverse sunt prezentate în tabele conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă</i>	
Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , <i>herpes simplex</i> , reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiență, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie [†] , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ⁱ
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostic	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice ^j , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmaticice a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică

^b Include gastroenterită, gastroenterită virală

^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing

^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică

^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare

^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală

^g Include otalgie, disconfort auricular

^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal

ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților

^j Include valori crescute ale testelor funcționale hepatice, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice

^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei

[†] Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observat efectul de mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscut ca toxicitatea de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent și de monoterapie, au fost observate valori anormale ale numărului de neutrofile, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente neutropenice, la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat valori anormale ale numărului de trombocite, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Au apărut trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor câteva cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar recuperarea a fost rapidă, de obicei, în 1-2 săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări cumulative de mielosupresie. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul de sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei poate crește riscul de infecție.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, au fost incluși 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de neutrofile, precum și 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/\text{l}$), 9% comparativ cu 3%, la femeii comparativ cu bărbații, în cazul primului ciclu de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recurență de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți nou diagnosticați cu glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea evenimentelor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți, s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală per ciclu de tratament cu durată peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de tratament cu durată peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 de zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecții, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice-alți agenți alchilanți, cod ATC L01AX03

Mecanism de acțiune

TMZ este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă MTIC. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

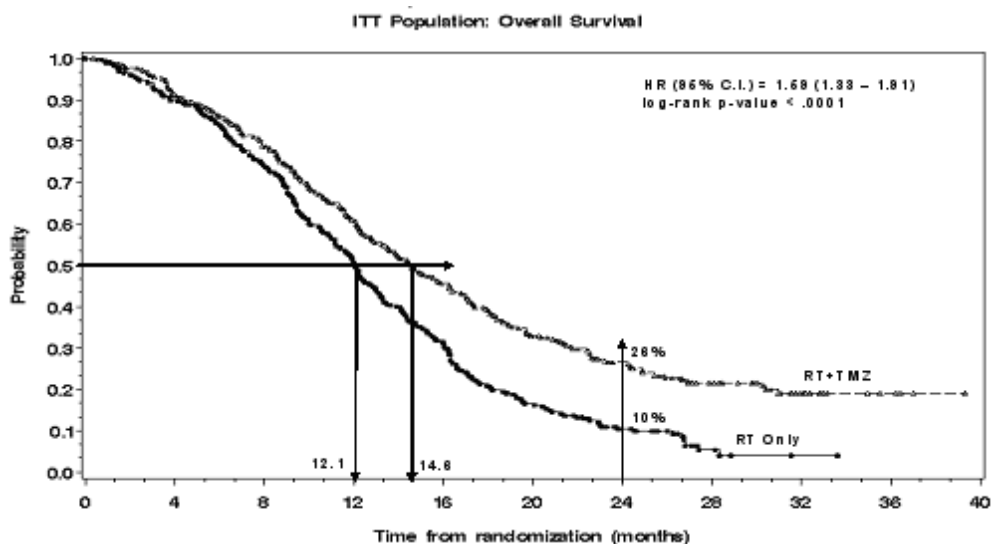
Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Au fost randomizați 573 pacienți pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, din prima până în ultima zi de RT, timp de 42 zile (cu un maximum de 49 zile). Acest regim a fost urmat de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 - 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții din brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata RT și a tratamentului combinat cu TMZ.

TMZ a fost administrată ca terapie de salvare pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul numai cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (Î 95% pentru RR = 1,33 - 1,91) cu un log-rank p<0,0001 în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea estimată de supraviețuire după 2 ani sau mai mult (26% față de 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Asocierea TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu radioterapia singură (Figura 1).



ITT population: Overall Survival = Populația ITT: supraviețuire globală
 Probability = Probabilitate
 Time from randomization (months) = Timpul trecut de la randomizare (luni)

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația cu intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu status de performanță precară (OMS SP=2, n=70), la care supraviețuirea globală și timpul până la progresia bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși, acești pacienți nu par a avea un risc inacceptabil datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] ≥ 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice desfășurate cu temozolamidă orală. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie) iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ versus procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresia bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin scanare IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, valoarea mediană a supraviețuirii în absența progresiei bolii a fost de 2,1 luni, iar valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o valoare mediană a SPB de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 7,34 luni pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu grupul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic, precum și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 de puncte) au fost favorabile TMZ față de procarbazină. Valorile mediane ale timpilor până la progresia bolii, relativ la aceste obiective, au variat între 0,7 luni și 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ decât pentru procarbazină (log rank $p = < 0,01 - 0,03$).

Astrocitom anaplazic recurent

Într-un studiu multicentric, global, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplazic la prima recădere, rata de SPB la 6 luni a fost de 46%. Valoarea mediană a ratei de SPB a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) n=162. La 43 pacienți s-a raportat evoluție stabilă a bolii. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente la populația ITT, a fost de 44%, cu o valoare mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie a bolii. Pentru populația eligibilă din punct de vedere histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani) cu gliom recurent de trunchi cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic, TMZ este hidrolizată spontan, în principal la metaboliții activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ și N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, t_{1/2} al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la minimum 20 minute după administrare (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând o absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (între 10% și 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele cu afinitate mare de legare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică (t_{1/2}) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește nemodificată în urina din 24 ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamidă (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați.

Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ pe grupuri de pacienți a evidențiat faptul că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumat. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară până la moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți decât la adulți; cu toate acestea, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclul de tratament atât la copii cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul gastrointestinal, iar la doze mari, care au fost letale pentru 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția reacțiilor adverse asupra aparatului de reproducere masculin și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile legate de doza de medicament ale numărului de leucocite și trombocite par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o varietate de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la începerea administrării. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale limfocitelor din sângele uman periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză anhidră
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidonglicolat de sodiu tip A
Acid tartric
Acid stearic

Învelișul capsulei

Gelatină
Apă
Dioxid de titan (E171)
Indigo carmin (E132).

Cerneală de inscripționare

Shellac
Propilenglicol
Oxid negru de fer (E172)

Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

Plic

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon

Flacoane din sticlă brună tip III, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii și un desicant conținând 5 sau 20 capsule.

Cutia conține un flacon.

Plic

Plic din poliester/aluminiu/polietilenă (PET/alu/PE).

Fiecare plic conține o capsulă.

Ambalaje a câte 5 sau 20 de capsule ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaje să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii din interiorul acesteia cu pielea sau mucoasele. Dacă TMZ Accord a intrat în contact cu pielea sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și în mod insistent cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu lase capsulele la vederea și îndmâna copiilor, acestea trebuind păstrate de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 martie 2010
Data ultimei reînnoiri: 12 ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temozolomidă Accord 180 mg capsule.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă 180 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 131,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulele sunt capsule tari de gelatină, de culoare maro/albă, inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „180” pe corp.

Fiecare capsulă are o dimensiune de aproximativ 19 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temozolomidă Accord este indicată pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapie (RT) și, ulterior, ca monoterapie.
- pacienților copii cu vârsta peste trei ani, adolescenți și adulți cu gliom malign, precum glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie prescrisă numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat și tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temozolomidă Accord se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmată de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, la doza zilnică de 75 mg/m², timp de 42 de zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 de fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ trebuie să fie evaluate săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică. Administrarea TMZ poate fi continuată pe toată durata fazei concomitente de 42 de zile (până la maximum 49 de zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- numărul absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform criteriilor de toxicitate comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemoleucogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

<i>Tabelul 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ</i>		
Toxicitate	Întrerupere temporară a TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9 /l$	$< 0,5 \times 10^9 /l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9 /l$	$< 10 \times 10^9 /l$
Toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

^a : Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează în monoterapie pentru încă 6 cicluri de tratament. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 o dată pe zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza este crescută la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică conform CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitatea. Reducerea dozelor și întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie efectuată conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă în Ziua 22 (la 21 de zile după prima doză de TMZ). Doza de TMZ trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

Tabelul 2. Nivelul dozelor de TMZ pentru monoterapie

Nivelul dozei	Doza de TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{zi}$)	Observații
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

Tabelul 3. Reducerea dozei de TMZ sau întreruperea administrării pe durata fazei de monoterapie

Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9 /l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9 /l$	Vezi adnotarea b
Toxicitate non-hematologică conform	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)		
<p>^a : Nivelul dozelor TMZ este prezentat în Tabelul 2.</p> <p>^b : Administrarea TMZ trebuie întreruptă dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină, în continuare, toxicitate inacceptabilă • același Grad 3 de toxicitate non-hematologică (exceptând alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei. 		

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de și peste 3 ani cu glioame maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului de tratament, urmate de 23 zile de pauză (în total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m² o dată pe zi, iar în cel de-al doilea ciclu de tratament este crescută la 200 mg/m² o dată pe zi, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta de și peste 3 ani, TMZ trebuie utilizată numai în tratamentul glioamelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală față de cei cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea TMZ la pacienții cu insuficiența hepatică severă (clasa Child C) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil să fie necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau renală. Cu toate acestea, este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienții cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârstă. Cu toate acestea, pacienții vârstnici (> 70 ani) par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie să fie administrată în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu trebuie să se mai administreze o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 de zile au prezentat un risc specific de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, acești pacienți trebuie să continue profilaxia până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în cadrul unui regim cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții aflați în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi, trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asocieri cu dexametazonă sau cu alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu TMZ a fost raportată afectarea funcției hepatice, inclusiv insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuate teste de bază ale funcției hepatice. Dacă rezultatele nu sunt normale, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă, inclusiv riscul de insuficiență hepatică letală. Pentru pacienții aflați într-un ciclu de tratament de 42 zile, teste ale funcției hepatice trebuie efectuate la jumătatea acestui ciclu de tratament. Pentru toți pacienții, testele funcției hepatice trebuie verificate după încheierea fiecărui ciclu de tratament. Pentru pacienții cu tulburări grave ale funcției hepatice, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc în continuarea tratamentului. Toxicitatea hepatică poate apărea la câteva săptămâni de la ultimul tratament cu temozolomidă.

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Afecțiuni maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancere secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Grețea și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ.

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ, mai jos fiind date câteva îndrumări:

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și pe durata fazei de monoterapie se recomandă profilaxia antiemetică.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametri de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestată prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. În Ziua 22 (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal trebuie să se efectueze o hemoleucogramă completă până în momentul în care valoarea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ iar numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Dacă valoarea NAN scade sub $1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de trombocite scade sub $50 \times 10^9/\text{l}$ în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu de tratament doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ și $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. Doza minimă recomandată este de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea TMZ la copiii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copiii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Vârstnici (> 70 ani)

Pacienții vârstnici par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze, precum și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermăi înainte de tratament (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea TMZ în asociere cu ranitidina, într-un studiu clinic de fază I, nu a modificat mărimea absorbției TMZ sau expunerea la metabolitul său activ, monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

Administrarea TMZ cu alimente a provocat o scădere cu 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temozolomidă Accord nu trebuie să fie administrată concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale rezultată în urma studiilor clinice de Fază II, administrarea concomitentă cu dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H_2 sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Administrarea

concomitentă cu acidul valproic a fost asociată cu o scădere mică, dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, având în vedere că TMZ nu este metabolizată la nivel hepatic și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Sarcina

Nu există date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat doza de TMZ de 150 mg/m², au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Prin urmare, în mod normal, Temozolomidă Accord nu trebuie să fie administrată femeilor gravide. În cazul trebuie să fie luată în considerare administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermei înainte de tratament, deoarece există posibilitatea apariției infertilității ireversibile din cauza tratamentului cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Date clinice

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie.

Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3 - 4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții adverse sunt prezentate în tabele conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă</i>	
Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , <i>herpes simplex</i> , reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie

<i> Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă </i>	
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline
Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiență, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie [†] , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupție cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ⁱ
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice ^l , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatice a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică

^b Include gastroenterită, gastroenterită virală

^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing

^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică

^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare

^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală

^g Include otalgie, disconfort auricular

^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal

ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților

^j Include valori crescute ale testelor funcționale hepatice, creștere a concentrațiilor plasmatice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmatice ale enzimelor hepatice

^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei

[†] Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observat efectul de mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscut ca toxicitatea de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent și de monoterapie, au fost observate valori anormale ale numărului de neutrofile, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente neutropenice, la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat valori anormale ale numărului de trombocite, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Au apărut trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor câteva cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar recuperarea a fost rapidă, de obicei, în 1-2 săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări cumulative de mielosupresie. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul de sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei poate crește riscul de infecție.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, au fost incluși 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de neutrofile, precum și 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/\text{l}$), 9% comparativ cu 3%, la femeii comparativ cu bărbații, în cazul primului ciclu de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recurență de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți nou diagnosticați cu glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta 3-18) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea evenimentelor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți, s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală per ciclu de tratament cu durată peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de tratament cu durată peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 de zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecții, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice-alți agenți alchilanți, cod ATC L01AX03

Mecanism de acțiune

TMZ este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă MTIC. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

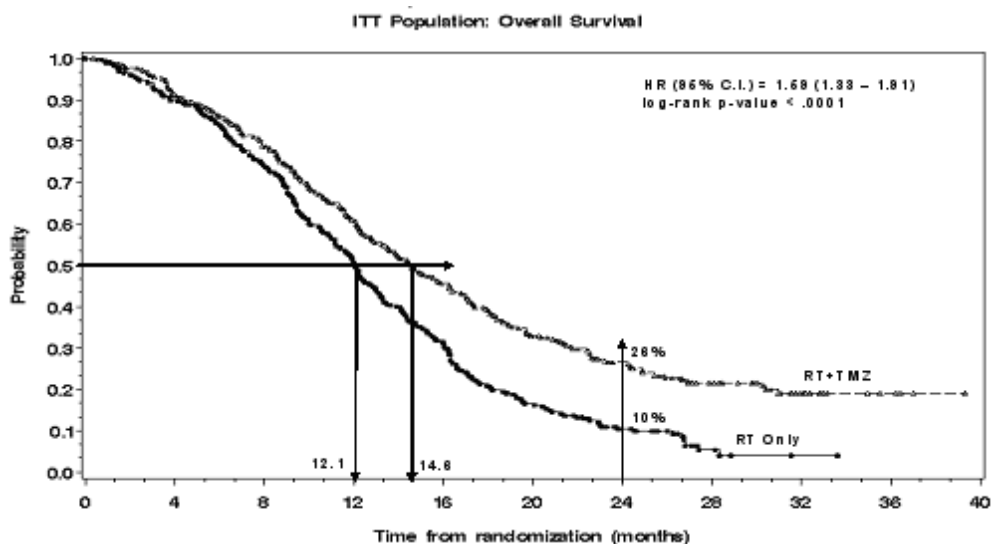
Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Au fost randomizați 573 pacienți pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, din prima până în ultima zi de RT, timp de 42 zile (cu un maximum de 49 zile). Acest regim a fost urmat de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 - 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții din brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata RT și a tratamentului combinat cu TMZ.

TMZ a fost administrată ca terapie de salvare pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul numai cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (ÎI 95% pentru RR = 1,33 - 1,91) cu un log-rank p<0,0001 în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea estimată de supraviețuire după 2 ani sau mai mult (26% față de 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Asocierea TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu radioterapia singură (Figura 1).



ITT population: Overall Survival = Populația ITT: supraviețuire globală
 Probability = Probabilitate
 Time from randomization (months) = Timpul trecut de la randomizare (luni)

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația cu intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu status de performanță precară (OMS SP=2, n=70), la care supraviețuirea globală și timpul până la progresia bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși, acești pacienți nu par a avea un risc inacceptabil datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] ≥ 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice desfășurate cu temozolamidă orală. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie) iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ versus procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresia bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin scanare IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, valoarea mediană a supraviețuirii în absența progresiei bolii a fost de 2,1 luni, iar valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o valoare mediană a SPB de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 7,34 luni pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu grupul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic, precum și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 de puncte) au fost favorabile TMZ față de procarbazină. Valorile mediane ale timpilor până la progresia bolii, relativ la aceste obiective, au variat între 0,7 luni și 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ decât pentru procarbazină (log rank $p = < 0,01 - 0,03$).

Astrocitom anaplazic recurent

Într-un studiu multicentric, global, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplazic la prima recădere, rata de SPB la 6 luni progresie a bolii a fost de 46%. Valoarea mediană a ratei de SPB a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) n=162. La 43 pacienți s-a raportat evoluție stabilă a bolii. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente la populația ITT, a fost de 44%, cu o valoare mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie a bolii. Pentru populația eligibilă din punct de vedere histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani) cu gliom recurent de trunchi cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic, TMZ este hidrolizată spontan, în principal la metaboliții activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ și N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, t_{1/2} al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la minimum 20 minute după administrare (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând o absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (între 10% și 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele cu afinitate mare de legare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică (t_{1/2}) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește nemodificată în urina din 24 ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamidă (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați.

Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ pe grupuri de pacienți a evidențiat faptul că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumat. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară până la moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți decât la adulți; cu toate acestea, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclul de tratament atât la copii cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul gastrointestinal, iar la doze mari, care au fost letale pentru 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția reacțiilor adverse asupra aparatului de reproducere masculin și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile legate de doza de medicament ale numărului de leucocite și trombocite par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o varietate de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la începerea administrării. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale limfocitelor din sângele uman periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză anhidră
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidonglicolat de sodiu tip A
Acid tartric
Acid stearic

Învelișul capsulei

Gelatină
Apă
Dioxid de titan (E171)
Oxid galben de fier (E172)
Oxid roșu de fier (E172)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Propilenglicol

Oxid negru de fer (E172)
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

Plic

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon

Flacoane din sticlă brună tip III, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii și un desicant conținând 5 sau 20 capsule.

Cutia conține un flacon.

Plic

Plic din poliester/aluminiu/polietilenă (PET/alu/PE).

Fiecare plic conține o capsulă.

Ambalaje a câte 5 sau 20 de capsule ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaje să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii din interiorul acesteia cu pielea sau mucoasele. Dacă TMZ Accord a intrat în contact cu pielea sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și în mod insistent cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu lase capsulele la vedere și îndemâna copiilor, acestea trebuind păstrate de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 martie 2010
Data ultimei reînnoiri: 12 ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temozolomidă Accord 250 mg capsule.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține temozolomidă 250 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Fiecare capsulă conține lactoză anhidră 182,5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă.

Capsulele sunt capsule tari de gelatină, de culoare albă/albă, inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „250” pe corp.

Fiecare capsulă are o dimensiune de aproximativ 21 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Temozolomidă Accord este indicată pentru tratamentul:

- pacienților adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat, în asociere cu radioterapie (RT) și, ulterior, ca monoterapie.
- pacienților copii cu vârsta peste trei ani, adolescenți și adulți cu gliom malign, precum glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic, recidivante sau progresive după terapia standard.

4.2 Doze și mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie prescrisă numai de către medici cu experiență în tratamentul oncologic al tumorilor cerebrale.

Poate fi administrat și tratament antiemetic (vezi pct. 4.4).

Doze

Adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Temozolomidă Accord se administrează în asociere cu radioterapia focală (faza concomitentă), urmată de până la 6 cicluri de tratament în care temozolomida (TMZ) se administrează în monoterapie (faza de monoterapie).

Faza concomitentă

TMZ se administrează oral, la doza zilnică de 75 mg/m², timp de 42 de zile concomitent cu radioterapia focală (60 Gy administrat în 30 de fracțiuni). Nu se recomandă reducerea dozelor; cu toate acestea, amânarea sau întreruperea administrării de TMZ trebuie să fie evaluate săptămânal, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică. Administrarea TMZ poate fi continuată pe toată durata fazei concomitente de 42 de zile (până la maximum 49 de zile) dacă sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare:

- numărul absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$
- toxicitate non-hematologică conform criteriilor de toxicitate comune (CTC) \leq Grad 1 (exceptând alopecie, greață și vărsături).

Pe durata tratamentului trebuie efectuată săptămânal o hemoleucogramă completă. Administrarea TMZ trebuie întreruptă temporar sau definitiv pe parcursul fazei concomitente, în funcție de criteriile de toxicitate hematologică și non-hematologică după cum sunt notate în Tabelul 1.

<i>Tabelul 1. Întreruperea temporară sau definitivă a administrării TMZ pe durata fazei administrării concomitente de radioterapie și TMZ</i>		
Toxicitate	Întrerupere temporară a TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	$\geq 0,5$ și $< 1,5 \times 10^9 /l$	$< 0,5 \times 10^9 /l$
Număr de trombocite	≥ 10 și $< 100 \times 10^9 /l$	$< 10 \times 10^9 /l$
Toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)	CTC Grad 2	CTC Grad 3 sau 4

^a : Tratamentul cu TMZ concomitent poate fi continuat când sunt îndeplinite simultan toate condițiile următoare: număr absolut de neutrofile $\geq 1,5 \times 10^9/l$; număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$; toxicitate non-hematologică conform CTC (exceptând alopecie, greață, vărsături) \leq Grad 1.

Faza de monoterapie

La patru săptămâni de la încheierea fazei administrării concomitente TMZ + RT, TMZ se administrează în monoterapie pentru încă 6 cicluri de tratament. Doza în Ciclul 1 (monoterapie) este de 150 mg/m^2 o dată pe zi timp de 5 zile, urmată de 23 zile fără tratament. La începutul Ciclului 2, doza este crescută la 200 mg/m^2 dacă toxicitatea non-hematologică conform CTC pentru Ciclul 1 este de Grad ≤ 2 (exceptând alopecie, greață și vărsături), număr absolut de neutrofile (NAN) $\geq 1,5 \times 10^9/l$ și număr de trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$. Dacă doza nu a fost crescută în Ciclul 2, aceasta nu trebuie crescută nici în ciclurile următoare. Odată crescută, doza va fi menținută la 200 mg/m^2 și zi pentru primele 5 zile ale fiecărui ciclu următor cu excepția situațiilor în care apare toxicitatea. Reducerea dozelor și întreruperea administrării în timpul fazei de monoterapie trebuie efectuată conform Tabelelor 2 și 3.

Pe durata tratamentului, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă în Ziua 22 (la 21 de zile după prima doză de TMZ). Doza de TMZ trebuie redusă sau se întrerupe administrarea conform Tabelului 3.

Tabelul 2. Nivelul dozelor de TMZ pentru monoterapie

Nivelul dozei	Doza de TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{zi}$)	Observații
-1	100	Reducere datorită toxicității anterioare
0	150	Doză pe durata Ciclului 1
1	200	Doză pe durata Ciclurilor 2-6 în absența toxicității

Tabelul 3. Reducerea dozei de TMZ sau întreruperea administrării pe durata fazei de monoterapie

Toxicitate	Reducere cu 1 nivel al dozei TMZ ^a	Întrerupere definitivă a TMZ
Număr absolut de neutrofile	$< 1,0 \times 10^9 /l$	Vezi adnotarea b
Număr de trombocite	$< 50 \times 10^9 /l$	Vezi adnotarea b
Toxicitate non-hematologică conform	CTC Grad 3	CTC Grad 4 ^b

CTC (exceptând alopecie, greață și vărsături)		
<p>^a : Nivelul dozelor TMZ este prezentat în Tabelul 2.</p> <p>^b : Administrarea TMZ trebuie întreruptă dacă:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nivelul de reducere a dozei de -1 (100 mg/m²) determină, în continuare, toxicitate inacceptabilă • același Grad 3 de toxicitate non-hematologică (exceptând alopecie, greață, vărsături) reapare după reducerea dozei. 		

Adulți, adolescenți și copii cu vârsta de și peste 3 ani cu glioame maligne recurente sau progresive:

Un ciclu de tratament are o durată de 28 zile. La pacienții netratați anterior cu chimioterapie, TMZ se administrează pe cale orală în doză de 200 mg/m², o dată pe zi, în primele 5 zile ale ciclului de tratament, urmate de 23 zile de pauză (în total 28 zile). La pacienții tratați anterior prin chimioterapie, doza inițială este de 150 mg/m² o dată pe zi, iar în cel de-al doilea ciclu de tratament este crescută la 200 mg/m² o dată pe zi, pe o perioadă de 5 zile, dacă nu apare toxicitate hematologică (vezi pct. 4.4).

Grupuri speciale de pacienți

Copii și adolescenți

La pacienții cu vârsta de și peste 3 ani, TMZ trebuie utilizată numai în tratamentul glioamelor maligne recurente sau progresive. Experiența utilizării la acești copii este foarte limitată (vezi pct. 4.4 și 5.1). Siguranța și eficacitatea TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Pacienți cu insuficiență hepatică sau renală

Farmacocinetica TMZ este comparabilă la pacienții cu funcție hepatică normală față de cei cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată. Nu sunt disponibile date în ceea ce privește administrarea TMZ la pacienții cu insuficiența hepatică severă (clasa Child C) sau cu insuficiență renală. Ca urmare a proprietăților farmacocinetice ale TMZ, este puțin probabil să fie necesară reducerea dozelor la pacienții cu insuficiență severă hepatică sau renală. Cu toate acestea, este necesară o atenție sporită în cazul administrării TMZ la acești pacienți.

Pacienți vârstnici

Conform unei analize farmacocinetice populaționale la pacienții cu vârsta cuprinsă între 19 și 78 de ani, clearance-ul TMZ nu este afectat de vârstă. Cu toate acestea, pacienții vârstnici (> 70 ani) par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Temozolomidă Accord trebuie să fie administrată în condiții de repaus alimentar.

Capsulele trebuie să fie înghițite întregi, cu un pahar cu apă și nu trebuie să fie deschise sau mestecate.

Dacă apar vărsături după administrarea dozei, în ziua respectivă nu trebuie să se mai administreze o a doua doză.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct.6.1.

Hipersensibilitate la dacarbazină (DTIC).

Mielosupresie severă (vezi pct. 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Infecții oportuniste și reactivarea infecțiilor

Infecții oportuniste (cum este pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*) și reactivarea infecțiilor (cum sunt cele cu VHB, CMV) au fost observate în timpul tratamentului cu TMZ (vezi pct. 4.8).

Pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii*

Pacienții care au primit TMZ concomitent cu RT într-un studiu pilot pentru regimul prelungit de 42 de zile au prezentat un risc specific de apariție a pneumoniei cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). De aceea, este necesară profilaxia împotriva PPC la toți pacienții ce primesc TMZ concomitent cu RT în cadrul regimului de 42 zile (cu un maximum de 49 zile) indiferent de numărul de limfocite. Dacă apare limfopenia, acești pacienți trebuie să continue profilaxia până la recuperarea limfopeniei la un grad ≤ 1 .

Există o probabilitate crescută de apariție a PPC atunci când TMZ se administrează în cadrul unui regim cu durată mai lungă. Totuși, toți pacienții aflați în tratament cu TMZ, mai ales pacienții care primesc steroizi, trebuie urmăriți cu atenție pentru apariția PPC, indiferent de regimul terapeutic aplicat. Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie letală la pacienții care utilizează TMZ, în special în asocieri cu dexametazonă sau cu alți steroizi.

VHB

A fost raportată apariția hepatitei cauzată de reactivarea virusului hepatitic B (VHB), în unele cazuri conducând la deces. La pacienții cu serologie pozitivă pentru hepatita B (inclusiv cei cu boală activă), experții în boli hepatice trebuie consultați înainte de inițierea tratamentului. În timpul tratamentului pacienții trebuie monitorizați și tratați corespunzător.

Hepatotoxicitate

La pacienții tratați cu TMZ a fost raportată afectarea funcției hepatice, inclusiv insuficiență hepatică letală (vezi pct. 4.8). Înainte de începerea tratamentului trebuie efectuate teste de bază ale funcției hepatice. Dacă rezultatele nu sunt normale, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc înainte de începerea tratamentului cu temozolomidă, inclusiv riscul de insuficiență hepatică letală. Pentru pacienții aflați într-un ciclu de tratament de 42 zile, teste ale funcției hepatice trebuie efectuate la jumătatea acestui ciclu de tratament. Pentru toți pacienții, testele funcției hepatice trebuie verificate după încheierea fiecărui ciclu de tratament. Pentru pacienții cu tulburări grave ale funcției hepatice, medicii trebuie să evalueze raportul beneficiu/risc în continuarea tratamentului. Toxicitatea hepatică poate apărea la câteva săptămâni de la ultimul tratament cu temozolomidă.

Meningoencefalita herpetică

În cazurile ulterioare punerii pe piață, a fost observată meningoencefalita herpetică (inclusiv cazuri letale) la pacienții tratați cu TMZ în combinație cu radioterapie, inclusiv cazuri de administrare simultană de steroizi.

Afecțiuni maligne

De asemenea, au fost raportate cazuri foarte rare de sindrom mielodisplazic și cancer secundare, inclusiv leucemie mieloidă (vezi pct. 4.8).

Terapia antiemetică

Greața și vărsăturile sunt foarte frecvent asociate cu TMZ.

Terapia antiemetică poate fi administrată înainte sau după administrarea TMZ, mai jos fiind date câteva îndrumări:

Pacienți adulți cu glioblastom multiform nou diagnosticat

Înainte de doza inițială a fazei de administrare concomitentă și pe durata fazei de monoterapie se recomandă profilaxia antiemetică.

Pacienți cu gliome maligne recurente sau progresive

Pacienții care au prezentat vărsături severe (Grad 3 sau 4) în ciclurile terapeutice anterioare pot necesita administrarea de tratament antiemetic.

Parametrii de laborator

Pacienții tratați cu TMZ pot prezenta mielosupresie, incluzând pancitopenie prelungită, care poate fi manifestată prin anemie aplastică, în unele cazuri aceasta având un efect letal. În unele cazuri, expunerea la administrarea concomitentă de medicamente asociate cu apariția anemiei aplastice, inclusiv carbamazepină, fenitoină și sulfametoxazol/trimetoprim complică procesul de evaluare. Înaintea administrării trebuie întrunite următoarele valori ale parametrilor de laborator: $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ și numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. În Ziua 22 (la 21 zile de la prima doză) sau în decursul următoarelor 48 ore după această zi, apoi săptămânal trebuie să se efectueze o hemoleucogramă completă până în momentul în care valoarea $\text{NAN} \geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ iar numărul de trombocite $\geq 100 \times 10^9/\text{l}$. Dacă valoarea NAN scade sub $1,0 \times 10^9/\text{l}$ sau numărul de trombocite scade sub $50 \times 10^9/\text{l}$ în cursul oricăruia dintre ciclurile terapeutice, în următorul ciclu de tratament doza trebuie să fie redusă cu un nivel (vezi pct. 4.2). Nivelurile dozelor sunt $100 \text{ mg}/\text{m}^2$, $150 \text{ mg}/\text{m}^2$ și $200 \text{ mg}/\text{m}^2$. Doza minimă recomandată este de $100 \text{ mg}/\text{m}^2$.

Copii și adolescenți

Nu există experiență clinică privind utilizarea TMZ la copiii cu vârsta sub 3 ani. Experiența la copiii de vârstă mai mare și la adolescenți este foarte limitată (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Vârstnici (> 70 ani)

Pacienții vârstnici par să prezinte un risc crescut de neutropenie și trombocitopenie, în comparație cu cei mai tineri. De aceea, se va acorda o atenție specială administrării TMZ la pacienții vârstnici.

Pacienții de sex masculin

Pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze, precum și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermăi înainte de tratament (vezi pct. 4.6).

Lactoză

Acest medicament conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea TMZ în asociere cu ranitidina, într-un studiu clinic de fază I, nu a modificat mărimea absorbției TMZ sau expunerea la metabolitul său activ, monometil triazenoimidazol carboxamida (MTIC).

Administrarea TMZ cu alimente a provocat o scădere cu 33% a C_{max} și cu 9% a ariei de sub curbă (ASC).

Deoarece posibilitatea ca modificările C_{max} să fie semnificative din punct de vedere clinic nu poate fi exclusă, Temozolomidă Accord nu trebuie să fie administrată concomitent cu alimentele.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale rezultată în urma studiilor clinice de Fază II, administrarea concomitentă cu dexametazonă, proclorperazină, fenitoină, carbamazepină, ondansetron, antagoniști ai receptorilor H_2 sau fenobarbital nu a modificat clearance-ul TMZ. Administrarea

concomitentă cu acidul valproic a fost asociată cu o scădere mică, dar semnificativă statistic, a clearance-ului TMZ.

Nu s-au efectuat studii pentru determinarea efectului TMZ asupra metabolismului sau eliminării altor medicamente. Totuși, având în vedere că TMZ nu este metabolizată la nivel hepatic și se leagă de proteinele plasmatică în proporție mică, este puțin probabil să afecteze farmacocinetica altor medicamente (vezi pct. 5.2).

Utilizarea TMZ în asociere cu alte medicamente mielosupresoare poate crește probabilitatea apariției mielosupresiei.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile medicamentoase numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei cu potențial fertil

Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Sarcina

Nu există date privind administrarea medicamentului la femeile gravide. Studiile preclinice efectuate la șobolani și iepuri, cărora li s-au administrat doza de TMZ de 150 mg/m², au evidențiat efecte teratogene și/sau toxicitate fetală (vezi pct. 5.3). Prin urmare, în mod normal, Temozolomidă Accord nu trebuie să fie administrată femeilor gravide. În cazul trebuie să fie luată în considerare administrarea în perioada sarcinii, pacienta trebuie să fie informată asupra riscului potențial pentru făt. Femeile cu potențial fertil trebuie să fie sfătuite să utilizeze metode contraceptive eficiente pentru a evita sarcina pe durata tratamentului cu TMZ.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă TMZ se excretă în laptele uman; de aceea, alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu TMZ.

Fertilitatea masculină

TMZ poate avea efecte genotoxice. De aceea, pacienții de sex masculin tratați cu TMZ trebuie sfătuiți să nu conceapă copii în cursul tratamentului și timp de 6 luni de la administrarea ultimei doze și să solicite asistență referitor la conservarea criogenică a spermei înainte de tratament, deoarece există posibilitatea apariției infertilității ireversibile din cauza tratamentului cu TMZ.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

TMZ are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje datorită stării de oboseală și somnolență prezente (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Date clinice

La pacienții tratați cu TMZ în cadrul studiilor clinice, cele mai frecvente reacții adverse au fost greața, vărsăturile, constipația, anorexia, cefaleea, fatigabilitatea, convulsiile și erupția cutanată tranzitorie.

Cele mai multe reacții adverse hematologice au fost raportate frecvent; frecvența rezultatelor de laborator de Gradul 3 - 4 este prezentată după Tabelul 4.

În cazul pacienților cu gliom recurent sau progresiv, greața (43%) și vărsăturile (36%) au fost de obicei de Gradul 1 sau 2 (0 - 5 episoade de vărsături în 24 ore) și au fost fie autolimitative, fie ușor de controlat cu tratamentul antiemetic standard. Incidența de greață severă și vărsături a fost de 4%.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse observate în studiile clinice și raportate în timpul utilizării după punerea pe piață a TMZ sunt enumerate în Tabelul 4. Aceste reacții adverse sunt prezentate în tabele conform clasificării pe aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Grupele de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

<i>Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă</i>	
Infecții și infestări	
Frecvente:	Infecții, herpes zoster, faringită ^a , candidoză orală
Mai puțin frecvente:	Infecție oportunistă (inclusiv PPC), septicemie [†] , meningoencefalită herpetică [†] , infecție cu CMV, reactivarea CMV, infecție cu virus hepatitic B [†] , <i>herpes simplex</i> , reactivarea infecției, infecție a plăgii, gastroenterită ^b
Tumori benigne, maligne și nespecificate	
Mai puțin frecvente:	Sindrom mielodisplazic (SMD), afecțiuni maligne secundare, inclusiv leucemie mieloidă
Tulburări hematologice și limfatice	
Frecvente:	Neutropenie febrilă, neutropenie, trombocitopenie, limfopenie, leucopenie, anemie
Mai puțin frecvente:	Pancitopenie prelungită, anemie aplastică [†] , pancitopenie, peteșii
Tulburări ale sistemului imunitar	
Frecvente:	Reacție alergică
Mai puțin frecvente:	Anafilaxie
Tulburări endocrine	
Frecvente:	Sindrom cushingoid ^c
Mai puțin frecvente:	Diabet insipid
Tulburări metabolice și de nutriție	
Foarte frecvente:	Anorexie
Frecvente:	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Hipokaliemie, creștere a concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Tulburări psihice	
Frecvente:	Agitație, amnezie, depresie, anxietate, confuzie, insomnie
Mai puțin frecvente:	Tulburări de comportament, labilitate emoțională, halucinații, apatie
Tulburări ale sistemului nervos	
Foarte frecvente:	Convulsii, hemipareză, afazie/disfazie, cefalee
Frecvente:	Ataxie, tulburări de echilibru, afectare a funcției cognitive, tulburări de concentrare, diminuare a stării de conștiență, amețeli, hipoestezie, tulburări de memorie, tulburări neurologice, neuropatie ^d , parestezie, somnolență, tulburări de vorbire, pervertirea gustului, tremor
Mai puțin frecvente:	Status epilepticus, hemiplegie, tulburări extrapiramidale, parosmie, tulburări de mers, hiperestezie, tulburări senzoriale, tulburări de coordonare
Tulburări oculare	
Frecvente:	Hemianopsie, vedere încețoșată, tulburări de vedere ^e , tulburări de câmp vizual, diplopie, durere oculară
Mai puțin frecvente:	Reducerea acuității vizuale, xeroftalmie
Tulburări acustice și vestibulare	
Frecvente:	Surditate ^f , vertij, tinitus, otalgie ^g
Mai puțin frecvente:	Tulburări de auz, hiperacuzie, otită medie
Tulburări cardiace	
Mai puțin frecvente:	Palpitații
Tulburări vasculare	
Frecvente:	Hemoragie, embolism pulmonar, tromboză venoasă profundă, hipertensiune arterială
Mai puțin frecvente:	Hemoragie cerebrală, hiperemie facială, bufeuri
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Frecvente:	Pneumonie, dispnee, sinuzită, bronșită, tuse, infecții ale căilor respiratorii superioare
Mai puțin frecvente:	Insuficiență respiratorie [†] , pneumonită interstițială/pneumonită, fibroză pulmonară, congestie nazală
Tulburări gastro-intestinale	
Foarte frecvente:	Diaree, constipație, greață, vărsături
Frecvente:	Stomatită, dureri abdominale ^h , dispepsie, disfagie
Mai puțin frecvente:	Distensie abdominală, incontinență de materii fecale, tulburări gastro-intestinale, hemoroizi, xerostomie
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Insuficiență hepatică [†] , leziuni hepatice, hepatită, coleastăză, hiperbilirubinemie

Tabelul 4. Reacții adverse la pacienții tratați cu temozolomidă

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Foarte frecvente:	Erupecie cutanată tranzitorie, alopecie
Frecvente:	Eritem, xerodermie, prurit
Mai puțin frecvente:	Necroliză epidermică toxică, sindrom Stevens-Johnson, angioedem, eritem multiform, eritrodermie, exfoliere cutanată, reacție de fotosensibilitate, urticarie, exantem, dermatită, hipersudorație, tulburări de pigmentare
Cu frecvență necunoscută:	Reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Frecvente:	Miopatie, hipotonie musculară, artralgie, dorsalgie, durere musculo-scheletică, mialgie
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Frecvente:	Polakiurie, incontinență urinară
Mai puțin frecvente:	Disurie
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Mai puțin frecvente:	Hemoragie vaginală, menoragie, amenoree, vaginită, mastodinie, impotență
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Foarte frecvente:	Fatigabilitate
Frecvente:	Febră, simptome asemănătoare gripei, astenie, stare generală de rău, durere, edem, edem periferic ⁱ
Mai puțin frecvente:	Agravarea stării actuale, frisoane, edem facial, decolorare a limbii, sete, tulburări dentare
Investigații diagnostice	
Frecvente:	Creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice ^j , scădere în greutate, creștere în greutate
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmaticice a gama-glutamyltransferazei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	
Frecvente:	Leziuni determinate de radioterapie ^k

^a Include faringită, faringită nazofaringiană, faringită Streptococică

^b Include gastroenterită, gastroenterită virală

^c Include sindrom cushingoid, sindrom Cushing

^d Include neuropatie, neuropatie periferică, polineuropatie, neuropatie senzorială periferică, neuropatie motorie periferică

^e Include tulburări de vedere, tulburări oculare

^f Include surditate, surditate bilaterală, surditate neurosenzorială, surditate unilaterală

^g Include otalgie, disconfort auricular

^h Include durere abdominală, durere la nivelul etajului abdominal inferior, durere la nivelul etajului abdominal superior, disconfort abdominal

ⁱ Include edem periferic, umflare a extremităților

^j Include valori crescute ale testelor funcționale hepatice, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale alaninaminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale aspartataminotransferazei, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice

^k Include leziuni determinate de radioterapie, leziuni cutanate asociate radioterapiei

† Inclusiv cazuri cu evoluție letală

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Rezultatele de laborator

A fost observat efectul de mielosupresie (neutropenie și trombocitopenie), care este cunoscut ca toxicitatea de limitare a dozei pentru majoritatea agenților citotoxici, inclusiv TMZ. După coroborarea rezultatelor anormale ale testelor de laborator și a evenimentelor adverse înregistrate în cadrul fazelor de tratament concomitent și de monoterapie, au fost observate valori anormale ale numărului de neutrofile, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente neutropenice, la 8% din pacienți. La 14% din pacienții cărora li s-a administrat TMZ s-au observat valori anormale ale numărului de trombocite, de Grad 3 sau 4, inclusiv evenimente trombocitopenice.

Glioame maligne recurente sau progresive

Rezultatele de laborator

Au apărut trombocitopenie și neutropenie de Grad 3 sau 4 la 19% și, respectiv, 17% dintre pacienții tratați pentru gliom malign. Acestea au condus la spitalizare și/sau întreruperea definitivă a tratamentului cu TMZ la 8% și, respectiv, 4% dintre pacienți. Mielosupresia a fost predictibilă (manifestându-se, de obicei, în cursul primelor câteva cicluri, cu cele mai mici valori în intervalul cuprins între Ziua 21 și Ziua 28), iar recuperarea a fost rapidă, de obicei, în 1-2 săptămâni. Nu s-au semnalat manifestări cumulative de mielosupresie. Prezența trombocitopeniei poate crește riscul de sângerare, iar prezența neutropeniei sau a leucopeniei poate crește riscul de infecție.

Sexul

În cadrul unei analize farmacocinetice populaționale într-un studiu clinic, au fost incluși 101 subiecți de sex feminin și 169 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de neutrofile, precum și 110 subiecți de sex feminin și 174 subiecți de sex masculin pentru care a fost disponibil numărul minim de trombocite. S-au înregistrat rate mai mari de neutropenie de Gradul 4 ($NAN < 0,5 \times 10^9/l$), 12% comparativ cu 5%, și trombocitopenie ($< 20 \times 10^9/l$), 9% comparativ cu 3%, la femeii comparativ cu bărbații, în cazul primului ciclu de tratament. Într-un set de date provenite de la 400 subiecți cu recurență de gliom, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% în rândul subiecților de sex feminin, comparativ cu 4% în rândul celor de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 8% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 3% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament. Într-un studiu care a inclus 288 subiecți nou diagnosticați cu glioblastom multiform, neutropenia de Grad 4 s-a înregistrat la 3% dintre subiecții de sex feminin comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin, iar trombocitopenia de Grad 4 s-a înregistrat la 1% dintre subiecții de sex feminin, comparativ cu 0% dintre cei de sex masculin în cazul primului ciclu de tratament.

Copii și adolescenți

Administrarea orală de TMZ a fost studiată la copiii și adolescenții (cu vârsta 3-18) cu gliom recurent la nivelul trunchiului cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Cu toate că datele sunt limitate, este de așteptat ca toleranța la copii să fie similară cu cea a adulților. Siguranța utilizării TMZ la copii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

La pacienți, s-au evaluat clinic doze de 500, 750, 1000 și 1250 mg/m² (doză totală per ciclu de tratament cu durată peste 5 zile). Toxicitatea de limitare a dozei a fost hematologică și a fost raportată la orice doză, dar este de așteptat să fie mai severă la doze mai mari. Un pacient a utilizat un supradozaj de 10000 mg (doză totală pentru un ciclu de tratament cu durată peste 5 zile), iar reacțiile adverse raportate au fost pancitopenie, pirexie, insuficiență multiplă de organ și deces. S-au raportat cazuri de pacienți care au luat doza recomandată timp de mai mult de 5 zile de tratament (până la 64 de zile) cu reacții adverse ce au inclus supresie medulară, cu sau fără infecții, în unele cazuri severe și prelungite finalizate cu deces. În caz de supradozaj, este necesară o evaluare hematologică. Dacă este necesar, trebuie să fie disponibil tratament de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice-alți agenți alchilanți, cod ATC L01AX03

Mecanism de acțiune

TMZ este o triazenă care la pH-ul fiziologic suferă o conversie chimică rapidă în compusul activ monometil triazenoimidazol carboxamidă MTIC. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează în principal alchilării guaninei în poziția O⁶, cu alchilarea suplimentară ce apare și în poziția N⁷. Se presupune că leziunile citotoxice care se dezvoltă ulterior implică o reparare aberantă a grupării metil.

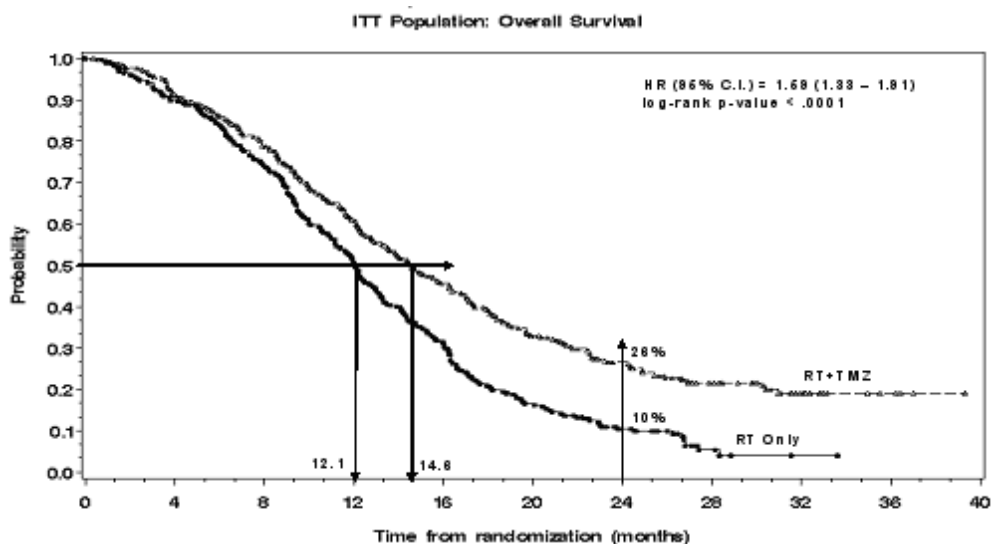
Eficacitate și siguranță clinică

Glioblastom multiform nou diagnosticat

Au fost randomizați 573 pacienți pentru a li se administra fie TMZ + RT (n=287), fie numai RT (n=286). Pacienților din brațul TMZ + RT li s-a administrat concomitent TMZ (75 mg/m²) o dată pe zi, din prima până în ultima zi de RT, timp de 42 zile (cu un maximum de 49 zile). Acest regim a fost urmat de TMZ în monoterapie (150 – 200 mg/m²) în zilele 1 - 5 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri, începând la 4 săptămâni după terminarea RT. Pacienții din brațul de control au primit numai RT. A fost necesară profilaxia pentru pneumonia cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC) pe durata RT și a tratamentului combinat cu TMZ.

TMZ a fost administrată ca terapie de salvare pe durata fazei de urmărire la 161 pacienți din 282 (57%) în brațul numai cu RT, și la 62 pacienți din 277 (22%) din grupul cu TMZ + RT.

Riscul relativ (RR) pentru supraviețuirea globală a fost de 1,59 (Î 95% pentru RR = 1,33 - 1,91) cu un log-rank p<0,0001 în favoarea brațului cu TMZ. Probabilitatea estimată de supraviețuire după 2 ani sau mai mult (26% față de 10%) este mai mare pentru brațul RT + TMZ. Asocierea TMZ la RT, urmată de TMZ în monoterapie la pacienții cu glioblastom multiform nou diagnosticat a demonstrat o îmbunătățire semnificativă statistic a supraviețuirii globale (SG) comparativ cu radioterapia singură (Figura 1).



ITT population: Overall Survival = Populația ITT: supraviețuire globală
 Probability = Probabilitate
 Time from randomization (months) = Timpul trecut de la randomizare (luni)

Figura 1 Curbele Kaplan-Meier pentru supraviețuirea globală (populația cu intenție de tratament)

Rezultatele din studiu nu au fost concordante în subgrupul pacienților cu status de performanță precară (OMS SP=2, n=70), la care supraviețuirea globală și timpul până la progresia bolii au fost similare în ambele grupuri. Totuși, acești pacienți nu par a avea un risc inacceptabil datorat tratamentului.

Glioame maligne recurente sau progresive

Datele privind eficacitatea clinică la pacienții cu glioblastom multiform (statusul de performanță Karnofsky [SPK] ≥ 70), evolutiv sau recurent, după intervenție chirurgicală și RT, au fost furnizate de două studii clinice desfășurate cu temozolamidă orală. Primul studiu a fost non-comparativ și a inclus 138 de pacienți (29% primiseră anterior chimioterapie) iar celălalt a fost un studiu controlat cu substanță activă, randomizat, privind administrarea de TMZ versus procarbazină la un număr total de 225 pacienți (67% dintre aceștia primiseră anterior chimioterapie cu nitrozuree). În ambele studii, obiectivul principal l-a constituit evaluarea supraviețuirii fără progresia bolii (SPB), aprecierea fiind făcută prin scanare IRM sau prin urmărirea agravării statusului neurologic. În studiul non-comparativ, SPB la 6 luni a fost de 19%, valoarea mediană a supraviețuirii în absența progresiei bolii a fost de 2,1 luni, iar valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 5,4 luni. Rata de răspuns evidențiată obiectiv prin IRM a fost de 8%.

În studiul randomizat controlat cu substanță activă, SPB la 6 luni a fost semnificativ mai mare în cazul administrării de TMZ decât de procarbazină (21% față de 8%, respectiv, $p = 0,008$ în testul χ^2), cu o valoare mediană a SPB de 2,89 și, respectiv, 1,88 luni (log rank $p = 0,0063$). Valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 7,34 luni pentru TMZ și, respectiv, 5,66 luni pentru procarbazină (log rank $p = 0,33$). La 6 luni, proporția de pacienți care au supraviețuit a fost semnificativ mai mare în grupul tratat cu TMZ (60%), comparativ cu grupul tratat cu procarbazină (44%) ($p = 0,019$ în testul χ^2). În rândul pacienților care primiseră anterior chimioterapie s-a semnalat un beneficiu la cei cu SPK ≥ 80 .

Datele privind timpul scurs până la înrăutățirea statusului neurologic, precum și datele privind timpul până la înrăutățirea statusului de performanță (o scădere a SPK < 70 sau o scădere de cel puțin 30 de puncte) au fost favorabile TMZ față de procarbazină. Valorile mediane ale timpilor până la progresia bolii, relativ la aceste obiective, au variat între 0,7 luni și 2,1 luni, fiind mai îndelungați pentru TMZ decât pentru procarbazină (log rank $p = < 0,01 - 0,03$).

Astrocitom anaplazic recurent

Într-un studiu multicentric, global, prospectiv, de fază II, care a evaluat siguranța și eficacitatea TMZ administrată pe cale orală în tratamentul pacienților cu astrocitom anaplazic la prima recădere, rata de SPB la 6 luni a fost de 46%. Valoarea mediană a ratei de SPB a fost de 5,4 luni. Valoarea mediană a supraviețuirii globale a fost de 14,6 luni. Rata de răspuns bazată pe aprecierea ulterioară centralizată a fost de 35% (13 CR și 43 PR) în populația cu intenție de tratament (ITT) n=162. La 43 pacienți s-a raportat evoluție stabilă a bolii. Supraviețuirea timp de 6 luni fără evenimente la populația ITT, a fost de 44%, cu o valoare mediană a supraviețuirii fără evenimente de 4,6 luni, similară rezultatelor pentru supraviețuirea fără progresie a bolii. Pentru populația eligibilă din punct de vedere histologic, rezultatele privind eficacitatea au fost similare. Obținerea unui răspuns radiologic obiectiv sau menținerea unui status fără progresie a bolii, a fost categoric asociată cu menținerea sau îmbunătățirea calității vieții pacienților.

Copii și adolescenți

TMZ administrată oral a fost studiată la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 3 și 18 ani) cu gliom recurent de trunchi cerebral sau astrocitom recurent de grad înalt, într-un regim de administrare zilnică timp de 5 zile la fiecare 28 de zile. Toleranța la TMZ este similară cu a adulților.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pH fiziologic, TMZ este hidrolizată spontan, în principal la metaboliții activi, 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-carboxamidă (MTIC). MTIC este hidrolizat spontan la 5-amino-imidazol-4-carboxamidă (AIC), un cunoscut intermediar în biosinteza purinelor și acizilor nucleici, și la metilhidrazină, care se presupune că ar fi metabolitul activ alchilant. Se presupune că citotoxicitatea MTIC se datorează mai ales alchilării ADN, în principal la pozițiile O⁶ și N⁷ ale guaninei. Referitor la ASC a TMZ, expunerea la MTIC și AIC este ~ 2,4% și, respectiv 23%. *In vivo*, t_{1/2} al MTIC a fost similar cu cel al TMZ, de 1,8 ore.

Absorbție

După administrare orală la adulți, TMZ se absoarbe rapid, atingându-se concentrațiile plasmatice maxime la minimum 20 minute după administrare (timp mediu între 0,5 și 1,5 ore). După administrarea orală a TMZ marcată cu ¹⁴C, excreția fecală medie a ¹⁴C într-o perioadă de 7 zile post-administrare a fost de 0,8%, indicând o absorbție completă.

Distribuție

TMZ prezintă legare scăzută de proteinele plasmatice (între 10% și 20%) astfel încât nu este de așteptat să interacționeze cu substanțele cu afinitate mare de legare de proteinele plasmatice.

Studiile PET la om și datele preclinice sugerează că TMZ traversează rapid bariera hemato-encefalică și este prezentă în LCR. Penetrarea în LCR a fost confirmată la un singur pacient; expunerea LCR la TMZ, apreciată conform ASC, a fost de aproximativ 30% din cea plasmatică, ceea ce este în concordanță cu datele de la animale.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică (t_{1/2}) este de aproximativ 1,8 ore. Principala cale de eliminare a ¹⁴C este renală. În urma administrării orale, aproximativ 5% până la 10% din doză se regăsește nemodificată în urina din 24 ore, iar restul se elimină ca acid temozolomic, 5-aminoimidazol-4-carboxamidă (AIC) sau ca metaboliți polari neidentificați.

Concentrațiile plasmatice cresc în funcție de doză. Clearance-ul plasmatic, volumul de distribuție și timpul de înjumătățire plasmatică sunt independente de doză.

Grupuri speciale de pacienți

Analiza farmacocinetică a TMZ pe grupuri de pacienți a evidențiat faptul că clearance-ul plasmatic al TMZ nu este dependent de vârstă, funcție renală sau fumător. În cadrul unui studiu farmacocinetic separat, profilurile farmacocinetice plasmatice la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară până la moderată au fost similare cu cele observate la pacienții cu funcție hepatică normală.

ASC a fost mai mare la pacienții copii și adolescenți decât la adulți; cu toate acestea, doza maximă tolerată (DMT) a fost de 1000 mg/m² și pe ciclul de tratament atât la copii cât și la adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicitate la șobolan și câine, pe un ciclu terapeutic (doze administrate timp de 5 zile, urmate de 23 zile de pauză terapeutică), 3 și, respectiv, 6 cicluri terapeutice. Organele țintă în care s-a manifestat toxicitatea au inclus măduva osoasă, sistemul limforeticular, testiculele, tractul gastrointestinal, iar la doze mari, care au fost letale pentru 60% până la 100% dintre șobolanii și câinii testați, a apărut fenomenul de degenerescență retiniană. Majoritatea manifestărilor toxice s-au dovedit de tip reversibil, cu excepția reacțiilor adverse asupra aparatului de reproducere masculin și a celor care provoacă degenerescența retinei. Totuși, datorită faptului că dozele implicate în degenerescența retinei se încadrau în valorile dozei letale și nu s-au observat efecte comparabile în studiile clinice, această constatare nu a fost considerată a avea relevanță clinică.

TMZ este un agent alchilant embriotoxic, teratogen și genotoxic. TMZ este mai toxică la șobolan și câine decât la om, iar doza clinică se apropie de doza minimă letală la șobolan și câine. Scăderile legate de doza de medicament ale numărului de leucocite și trombocite par să fie indicatori sensibili ai toxicității. În studiul efectuat la șobolan, în cursul a 6 cicluri terapeutice, s-au observat o varietate de neoplasme, inclusiv carcinom mamar, keratocantom al pielii și adenom bazocelular, în vreme ce în studiile efectuate la câine nu s-au semnalat tumori sau modificări pre-neoplazice. Șobolanii par să fie deosebit de sensibili la efectele oncogene ale TMZ, apariția primelor tumori fiind semnalată în primele 3 luni de la începerea administrării. Această perioadă de latență este foarte scurtă, chiar și pentru un agent alchilant.

Rezultatele testelor Ames/salmonella și cele privind aberațiile cromozomiale ale limfocitelor din sângele uman periferic (LSUP) au indicat un răspuns pozitiv de mutagenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Lactoză anhidră
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Amidonglicolat de sodiu tip A
Acid tartric
Acid stearic

Învelișul capsulei

Gelatină
Apă
Dioxid de titan (E171)

Cerneală de inscripționare

Shellac
Propilenglicol
Oxid negru de fer (E172)
Hidroxid de potasiu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original pentru a fi protejat de umiditate.

A se ține flaconul bine închis.

Plic

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon

Flacoane din sticlă brună tip III, cu sistem de închidere din polipropilenă securizat pentru copii și un desicant conținând 5 sau 20 capsule.

Cutia conține un flacon.

Plic

Plic din poliester/aluminiu/polietilenă (PET/alu/PE).

Fiecare plic conține o capsulă.

Ambalaje a câte 5 sau 20 de capsule ambalate individual în plicuri.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaje să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Capsulele nu trebuie deschise. În cazul deteriorării unei capsule, trebuie evitat contactul pulberii din interiorul acesteia cu pielea sau mucoasele. Dacă TMZ Accord a intrat în contact cu pielea sau mucoasele, zona trebuie spălată imediat și în mod insistent cu apă și săpun.

Pacienții trebuie sfătuiți să nu lase capsulele la vederea și îndemâna copiilor, acestea trebuind păstrate de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Accord Healthcare S.L.U.

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

Edifici Est 6^a planta,

08039 Barcelona,

Spania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/615/021
EU/1/10/615/022
EU/1/10/615/035
EU/1/10/615/036

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 martie 2010
Data ultimei reînnoiri: 12 ianuarie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei:

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Marea Britanie

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament rapoarte periodice actualizate privind siguranța, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Dacă data pentru depunerea RPAS-ului coincide cu data pentru actualizarea PMR-ului, acestea trebuie depuse în același timp.

ANEXA III
ETICETARE ȘI PROSPECT

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomidă Accord 5 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.
A se păstra în flaconul original.
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/615/001
EU/1/10/615/002

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomidă Accord 20 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original.
A se ține flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/10/615/005
EU/1/10/615/006

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomidă Accord 100 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 100 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original.
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomidă Accord 140 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 140 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original.
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 140 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomidă Accord 180 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 180 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original.
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomidă Accord 250 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține temozolomidă 250 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original.
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 5 mg capsule

Temozolomidă

Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule

20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 20 mg capsule
Temozolomidă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule
20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 100 mg capsule
Temozolomidă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule
20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 140 mg capsule
Temozolomidă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule
20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 180 mg capsule
Temozolomidă
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule
20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETĂ DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 250 mg capsule

Temozolomidă

Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

5 capsule

20 capsule

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE CU PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Temozolomidă Accord 5 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare capsulă conține 5 mg de temozolomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 5 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU PLICURI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomidă Accord 20 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE)

Fiecare capsulă conține 20 mg de temozolomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 20 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU PLICURI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomidă Accord 100 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE)

Fiecare capsulă conține 100 mg de temozolomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 100 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU PLICURI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomidă Accord 140 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE)

Fiecare capsulă conține 140 mg de temozolomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 140 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU PLICURI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomidă Accord 180 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE)

Fiecare capsulă conține 180 mg de temozolomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 180 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE CU PLICURI****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Temozolomidă Accord 250 mg capsule
Temozolomidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE)

Fiecare capsulă conține 250 mg de temozolomidă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține lactoză. A se citi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

5 capsule
20 capsule

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor, a se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală poate fi letală pentru copii.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic.
Nu deschideți, spargeți sau mestecați capsulele; înghițiți-le întregi. În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul cu pielea, ochii sau nasul dumneavoastră.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP:

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se păstra la temperaturi peste 25 °C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Seria

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Temozolomidă 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

CUTIE CU PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 5 mg capsule
Temozolomidă
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

CUTIE CU PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 20 mg capsule
Temozolomidă
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

CUTIE CU PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 100 mg capsule
Temozolomidă
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

CUTIE CU PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 140 mg capsule
Temozolomidă
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

CUTIE CU PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 180 mg capsule
Temozolomidă
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

CUTIE CU PLICURI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Temozolomidă Accord 250 mg capsule
Temozolomidă
Administrare orală.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP:

4. SERIA DE FABRICAȚIE

LOT:

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

1 capsulă

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECT

Prospect: Informații pentru utilizator

Temozolomidă Accord 5 mg capsule
Temozolomidă Accord 20 mg capsule
Temozolomidă Accord 100 mg capsule
Temozolomidă Accord 140 mg capsule
Temozolomidă Accord 180 mg capsule
Temozolomidă Accord 250 mg capsule
Temozolomidă

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca ale dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Temozolomidă Accord și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Temozolomidă Accord
3. Cum să luați Temozolomidă Accord
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Temozolomidă Accord
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Temozolomidă Accord și pentru ce se utilizează

Temozolomida este un medicament împotriva cancerului.

Capsulele de Temozolomidă Accord sunt administrate pentru tratamentul formelor specifice de tumori cerebrale:

1. la adulți cu o anumită formă de tumoră cerebrală, recent diagnosticată (glioblastomul multiform). Temozolomidă Accord este utilizat inițial în asociere cu radioterapia (faza de administrare concomitentă a tratamentului) și ulterior ca monoterapie (faza de monoterapie a tratamentului).
2. la copii și adolescenți cu vârsta de 3 ani și peste și la pacienți adulți cu anumite forme de tumori cerebrale (de exemplu, glioblastomul multiform sau astrocitomul anaplastic) care au recidivat sau au progresat după terapia standard.

2. Înainte să luați Temozolomidă Accord

Nu luați Temozolomidă Accord

- dacă sunteți alergic la temozolomidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).
- dacă ați avut o reacție alergică la un alt medicament împotriva cancerului, numit dacarbazină. Semnele de reacție alergică includ senzație de mâncărime a pielii, senzație de lipsă de aer sau respirație șuierătoare, umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului.

- dacă ați avut un număr scăzut al celulelor sanguine, cum este numărul globulelor albe și al plachetelor sanguine. Aceste celule sanguine sunt importante în lupta împotriva infecțiilor și pentru coagularea normală a sângelui. Înainte de începerea tratamentului, medicul dumneavoastră vă va efectua teste de sânge pentru a fi sigur că aveți un număr suficient din aceste celule.

Atenționări și precauții

Înainte să luați Temozolomidă Accord, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

- deoarece trebuie să fiți supravegheat îndeaproape pentru a detecta apariția unei forme severe de infecție a plămânilor denumită pneumonie cu *Pneumocystis jirovecii* (PPC). Dacă sunteți un pacient recent diagnosticat (cu glioblastom multiform) este posibil să vi se administreze temozolomidă în regimul terapeutic de 42 de zile, în asociere cu radioterapie. În acest caz, medicul dumneavoastră vă va prescrie și medicamente pentru prevenirea apariției acestei forme de pneumonie (PPC).
- dacă ați avut vreodată sau este posibil să aveți în prezent o infecție cu virus hepatitic B. Acest lucru se datorează faptului că Temozolomidă Accord poate determina ca hepatita B să devină din nou activă, în unele cazuri putând fi letală. Înainte de începerea tratamentului, pacienții vor fi consultați cu atenție de către medic pentru identificarea semnelor acestei infecții.
- dacă aveți anemie, număr scăzut al celulelor sanguine (de exemplu, numărul celulelor albe și numărul trombocitelor) sau aveți tulburări de coagulare a sângelui înainte de a începe tratamentul sau în timpul tratamentului. Medicul dumneavoastră poate fi nevoit să vă reducă doza de medicament, să vă întrerupă sau să vă schimbe tratamentul. Medicul dumneavoastră va decide dacă este necesară vreo modificare a tratamentului dumneavoastră. În unele cazuri, poate fi necesară oprirea definitivă a tratamentului cu temozolomidă. Pentru monitorizarea stării dumneavoastră, vi se vor efectua cu regularitate teste sanguine. Dacă faceți febră sau prezentați simptome ale unei infecții, luați imediat legătura cu medicul dumneavoastră.
- deoarece este posibil să aveți un risc mic de alte modificări ale celulelor sângelui, inclusiv leucemie.
- dacă vă simțiți rău sau prezentați vărsături, care sunt frecvent asociate cu administrarea de temozolomidă (vezi punctul 4). Dacă vărsați frecvent înaintea sau în timpul tratamentului, cereți sfatul medicului dumneavoastră cu privire la medicamentele care să vă ajute să preveniți sau să controlați vărsăturile, precum și cu privire la momentul cel mai potrivit pentru administrarea temozolomidei, până la ameliorarea vărsăturilor. Dacă prezentați vărsături după ce ați luat o doză, nu luați o a doua doză în aceeași zi.
- dacă faceți febră sau apar semnele unei infecții, luați legătura de urgență cu medicul dumneavoastră..
- dacă aveți vârsta mai mare de 70 ani. Pacienții vârstnici sunt mai predispuși la infecții, învinetire excesivă sau sângerări.
- dacă aveți probleme cu ficatul sau rinichii, întrucât poate fi necesar să vi se modifice doza de temozolomidă.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta mai mică de 3 ani deoarece nu a fost încă studiat. Există informație limitată în cazul pacienților cu vârsta mai mare de 3 ani, care au primit Temozolomidă Accord.

Temozolomidă Accord împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Acest lucru este necesar deoarece nu trebuie să urmați tratament cu Temozolomidă Accord în timpul sarcinii decât dacă aceasta este clar recomandat de către medicul dumneavoastră.

Atât femeile, cât și bărbații trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu Temozolomidă Accord (vezi, de asemenea, mai jos “Fertilitatea masculină”).

Nu trebuie să alăptați în timp ce urmați tratamentul cu Temozolomidă Accord.

Fertilitatea masculină

Temozolomidă Accord determină infertilitate permanentă. Pacienții bărbați trebuie să utilizeze o metodă contraceptivă eficientă și sunt sfătuiți să nu conceapă un copil în timp de până la 6 luni după întreruperea tratamentului. Se recomandă consiliere medicală cu privire la posibilitatea conservării spermei înainte de începerea tratamentului.

Adresați-vă medicului dumneavoastră pentru recomandări înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Când luați temozolomidă este posibil să simțiți oboseală sau somnolență. În acest caz, nu conduceți vehicule sau folosiți orice utilaje până când nu observați cum vă afectează acest medicament (vezi pct. 4).

Temozolomidă Accord conține lactoză

Capsulele conțin o cantitate mică de lactoză (o formă de zahăr). Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, luați legătura cu medicul dumneavoastră înainte de a începe să luați acest medicament.

3. Cum să luați Temozolomidă Accord

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cum se deschide plicul

Pentru a deschide plicul, pliați și rupeți de-a lungul liniei de rupere, pornind de la creștătura din colțul plicului.

Temozolomida trebuie prescrisă numai de către medici cu experiență în tratamentul tumorilor cerebrale.

Doza și durata tratamentului

Medicul dumneavoastră va decide doza corectă de temozolomidă pe care să o luați, în funcție de suprafața dumneavoastră corporală (calculată pe baza înălțimii și greutateii) și în funcție de eventuala chimioterapie la care ați fost supus anterior. Pentru a evita sau controla vărsăturile, este posibil să vi se administreze alte medicamente pe care le veți lua înainte și/sau după administrarea de temozolomidă.

Luați doza prescrisă de Temozolomidă Accord o dată pe zi. Luați doza pe nemâncate; de exemplu, cu cel puțin o oră înainte de micul dejun. Înghițiți capsula(capsulele) întregă(întregi) cu un pahar de apă. Nu deschideți, sfărâmați sau mestecați capsulele.

În cazul deteriorării unei capsule, evitați contactul pulberii din interiorul acesteia cu pielea, ochii sau nasul. Evitați inhalarea pulberii. Dacă pulberea ajunge, în mod accidental, în contact cu ochii sau cu nasul dumneavoastră, spălați zona cu apă.

Dacă luați Temozolomidă Accord în asociere cu radioterapie (pacienți recent diagnosticați):

În timpul perioadei de radioterapie, medicul dumneavoastră vă va prescrie la începerea tratamentului o doză de temozolomidă de 75 mg/m², iar doza zilnică propriu-zisă pe care o veți lua va depinde de înălțimea și greutatea dumneavoastră. Veți lua această doză în fiecare zi timp de 42 zile (până la maximum 49 zile) în asociere cu radioterapia. În funcție de numărul celulelor sanguine și de cum tolerați tratamentul cu temozolomidă, administrarea dozei poate fi amânată sau întreruptă definitiv.

În momentul finalizării radioterapiei, veți întrerupe pentru 4 săptămâni tratamentul cu temozolomidă, pentru a permite organismului dumneavoastră să se refacă.

Ulterior, pot fi până la 6 cicluri de tratament, fiecare cu durata a 28 zile. Veți începe cu o nouă doză de temozolomidă, de 150 mg/m², administrată o dată pe zi, în primele cinci zile ale fiecărui ciclu de tratament („zilele de administrare”), urmate de 23 de zile de pauză. Astfel, în total sunt 28 de zile într-un ciclu de tratament.

După ziua 28 va începe următorul ciclu de tratament, în care veți lua din nou temozolomidă o dată pe zi, timp de cinci zile, urmate de 23 zile fără temozolomidă. În funcție de numărul celulelor sanguine și de cum tolerați temozolomida pe perioada fiecărui ciclu de tratament, administrarea poate fi modificată, amânată sau întreruptă definitiv.

Dacă luați numai Temozolomidă Accord (fără radioterapie):

Un ciclu de tratament cu Temozolomidă Accord durează 28 zile. Veți lua capsulele o dată pe zi, în primele cinci zile („zilele de administrare”), după care vor urma 23 de zile în care nu veți lua temozolomidă, ajungând la un total de 28 de zile într-un ciclu de tratament.

După ziua 28 va începe următorul ciclu de tratament, în care veți lua din nou acest medicament o dată pe zi, timp de cinci zile, urmate de 23 zile fără temozolomidă. Înainte de începerea fiecărui nou ciclu de tratament vi se vor efectua teste de sânge pentru a se vedea dacă este necesară ajustarea dozei de temozolomidă.

Dacă nu ați fost tratat anterior cu medicamente chimioterapice, prima doză de temozolomidă pe care o veți lua va fi de 200 mg/m², o dată pe zi, pentru primele cinci zile („zilele de administrare”), după care vor urma 23 de zile în care nu veți lua temozolomidă. Dacă ați fost tratat anterior cu medicamente chimioterapice, prima doză de temozolomidă pe care o veți lua va fi de 150 mg/m², o dată pe zi, pentru primele cinci zile („zilele de administrare”), după care vor urma 23 de zile în care nu veți lua temozolomidă.

În funcție de rezultatele testelor sanguine, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza din ciclul de tratament următor.

Înainte de a începe un nou ciclu de tratament, asigurați-vă că ați înțeles exact câte capsule din fiecare concentrație trebuie să luați în fiecare zi și câte zile urmează să primiți această doză.

Pentru toți pacienții

Temozolomida se prezintă sub formă de capsule conținând diferite concentrații ale substanței active (inscripționate pe cutie, în mg). Culoarea capsulei diferită la fiecare concentrație. În funcție de doză

de temozolomidă prescrisă de medicul dumneavoastră, este posibil să fie necesar să luați mai multe capsule o dată, în fiecare zi de administrare a ciclului de tratament.

- Asigurați-vă că înțelegeți exact câte capsule trebuie să luați, din fiecare concentrație. Solicitați medicului dumneavoastră sau farmacistului să vă scrie numărul de capsule din fiecare concentrație (inclusiv culoarea acestora) pe care trebuie să le luați în fiecare zi de administrare.
- Asigurați-vă că știți exact care sunt zilele dumneavoastră de administrare.
- Nu uitați să verificați doza împreună cu medicul dumneavoastră de fiecare dată când începeți un nou ciclu de tratament. Uneori, doza sau combinația de capsule pe care trebuie să le luați pot fi diferite față de ultimul ciclu de tratament.
- După ce începeți să luați medicamentul acasă, dacă aveți neclarități sau sunteți nesigur cu privire la doza pe care trebuie să o luați, solicitați să vi se repete instrucțiunile înainte de a începe ciclul de tratament. Greșelile în modul de administrare a acestui medicament pot avea consecințe grave asupra stării dumneavoastră de sănătate.

Dacă luați mai mult Temozolomidă Accord decât trebuie

Dacă ați luat accidental mai multe capsule de temozolomidă decât v-au fost indicate, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Dacă uitați să luați Temozolomidă Accord

Luăți doza uitată cât mai curând posibil în aceeași zi. Dacă trece o zi întreagă fără să luați medicamentul, spuneți medicului dumneavoastră. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată, decât dacă medicul dumneavoastră vă recomandă să procedați astfel.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest produs, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Pacienții cărora li se administrează care primesc temozolomidă în asociere cu radioterapie pot avea reacții adverse diferite de pacienții care iau numai temozolomidă.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați oricare dintre următoarele:

- reacții alergice (de hipersensibilitate) severe (urticarie, respirație șuierătoare sau alte dificultăți de respirație),
- sângerări necontrolate,
- convulsii,
- febră,
- frisoane,
- durere de cap severă, persistentă.

Tratamentul cu temozolomidă poate determina o scădere a numărului anumitor tipuri de celule din sânge. Acest fapt poate determina o tendință crescută de apariție a vânătăilor sau a sângerării, a anemiei (un număr scăzut de globule roșii în sânge), a febrei și/sau a rezistenței scăzute la infecții. Reducerea numărului celulelor sanguine este, de regulă, temporară, dar în unele cazuri poate fi prelungită și poate duce la o formă foarte severă de anemie (anemie aplastică). Medicul dumneavoastră vă va monitoriza parametrii sângelui în mod regulat, pentru a detecta orice modificări apărute, și va decide dacă aveți nevoie de vreun tratament specific. În unele cazuri, doza de temozolomidă va fi redusă sau se va întrerupe definitiv administrarea sa.

Alte reacții adverse care au fost raportate sunt enumerate mai jos:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- pierdere a poftei de mâncare, dificultate de a vorbi, dureri de cap
- vărsături, greață, diaree, constipație
- erupție trecătoare pe piele, cădere a părului
- oboseală

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții, infecții bucale, infecții ale plăgilor
- reducere a numărului de celule sanguine (neutropenie, limfopenie, trombocitopenie)
- reacție alergică
- creștere a valorilor zahărului din sânge
- tulburări de memorie, depresie, anxietate, confuzie, imposibilitate de a adormi sau de a menține somnul
- tulburări de coordonare și de echilibru
- dificultate de concentrare, modificare a statusului mental sau a stării de alertă, uitare amețală, diminuare a sensibilității, senzație de furnicături, tremurături, modificări de percepție a gustului
- pierdere parțială a vederii, tulburări de vedere, vedere dublă, uscăciune sau durere la nivelul ochilor
- surditate, zgomote în urechi, durere la nivelul urechii
- cheag de sânge la nivelul plămânului sau picioarelor, hipertensiune arterială
- pneumonie, dificultăți de respirație, bronșită, tuse, inflamație a sinusurilor
- dureri la nivelul stomacului sau abdomenului, senzație de arsură în capul pieptului, dificultate la înghițire
- piele uscată, mâncărime
- leziuni musculare, slăbiciune musculară, dureri musculare
- dureri articulare, dureri de spate
- urinare frecventă, dificultate în reținerea urinei
- febră, simptome asemănătoare gripei, durere, stare de rău, răceală sau gripă
- retenție de lichid, umflare a picioarelor
- creștere a concentrațiilor plasmaticice ale enzimelor hepatice
- scădere în greutate, creștere în greutate
- leziuni determinate de radioterapie

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane):

- infecții cerebrale (meningoencefalită herpetică), inclusiv cazuri letale
- infecții noi sau reactivate cu citomegalovirus
- infecții reactivate cu virus hepatitic B
- cancere secundare, inclusiv leucemie
- reducere a numărului de celule sanguine (pancitopenie, anemie, leucopenie)
- pete roșii sub piele
- diabet insipid (simptomele includ eliminare crescută de urină și senzație de sete), scădere a concentrației de potasiu din sânge
- tulburări ale dispoziției, halucinații
- paralizie parțială, modificări de percepție a mirosurilor
- tulburări de auz, infecții ale urechii medii
- palpitații (când se pot simți bătăile inimii), bufeuri
- umflare a stomacului, dificultate de a controla mișcările intestinului, hemoroizi, uscăciune a gurii

- hepatită și leziuni la nivelul ficatului (inclusiv insuficiența hepatică letală), colestază, creștere a concentrației de bilirubină din sânge
- vezicule pe corp sau la nivelul cavității bucale, descumare a pielii, erupție la nivelul pielii, înroșire dureroasă a pielii, erupții severe cu umflături ale pielii (inclusiv la nivelul palmelor și tălpilor)
- creștere a sensibilității la lumina solară, urticarie (bășici), transpirație abundentă, modificare a culorii pielii
- dificultate în urinare
- sângerare vaginală, iritație vaginală, menstrule absente sau abundente, durere la nivelul sânilor, impotență sexuală
- tremurături, umflare a feței, decolorare a limbii, sete, suferințe dentare

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Temozolomidă Accord

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor. A se păstra de preferință într-un dulap încuiat. Ingestia accidentală a capsulelor poate fi letală pentru copii.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe etichetă și cutie. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacon

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în flaconul original.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Plic

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Anunțați farmacistul dacă observați orice modificări în aspectul capsulelor.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Temozolomida Accord

- Substanța activă este temozolomida.
Temozolomidă Accord 5 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 5 mg.
Temozolomidă Accord 20 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 20 mg.
Temozolomidă Accord 100 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 100 mg.
Temozolomidă Accord 140 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 140 mg.
Temozolomidă Accord 180 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 180 mg.
Temozolomidă Accord 250 mg capsule: Fiecare capsulă conține temozolomidă 250 mg.
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei:

Lactoză anhidră, dioxid de siliciu coloidal anhidru, amidonglicolat de sodiu tip A, acid tartric, acid stearic

Învelișul capsulei:

Temozolomidă Accord 5 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), indigo carmin (E 132), apă.

Temozolomidă Accord 20 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), apă.

Temozolomidă Accord 100 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), apă.

Temozolomidă Accord 140 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), indigo carmin (E 132), apă.

Temozolomidă Accord 180 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), oxid galben de fer (E172), oxid roșu de fer (E172), apă.

Temozolomidă Accord 250 mg capsule: gelatină, dioxid de titan (E171), apă.

Cerneală de inscripționare:

Shellac, propilenglicol, oxid negru de fer (E172) și hidroxid de potasiu.

Cum arată Temozolomida Accord și conținutul ambalajului

Capsulele de Temozolomidă Accord 5 mg au un corp de culoare albă, un capac de culoare verde și sunt inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „5” pe corp cu cerneală neagră

Capsulele de Temozolomidă Accord 20 mg au un corp de culoare albă, un capac de culoare galbenă și sunt inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „20” pe corp cu cerneală neagră.

Capsulele de Temozolomidă Accord 100 mg au un corp de culoare albă, un capac de culoare roz și sunt inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „100” pe corp cu cerneală neagră.

Capsulele de Temozolomidă Accord 140 mg au un corp de culoare albă, un capac de culoare albastră și sunt inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „140” pe corp cu cerneală neagră.

Capsulele de Temozolomidă Accord 180 mg au un corp de culoare albă, un capac de culoare maro și sunt inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „180” pe corp cu cerneală neagră.

Capsulele de Temozolomidă Accord 250 mg au un corp de culoare albă, un capac de culoare albă și sunt inscripționate cu textul „TMZ” pe capac și textul „250” pe corp cu cerneală neagră.

Capsulele sunt disponibile în flacoane din sticlă brună conținând 5 sau 20 de capsule. Fiecare cutie conține un flacon.

Capsulele sunt ambalate în plicuri a câte o capsulă.

Fiecare cutie conține 5 sau 20 de plicuri.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaje să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul:

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Accord Healthcare Limited
Sage House, 319 Pinner Road,

North Harrow,
Middlesex,
HA1 4HF,
Marea Britanie

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>