**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**Tezolamet® 5 mg σκληρά καψάκια**

**Tezolamet® 20 mg σκληρά καψάκια**

**Tezolamet® 100 mg σκληρά καψάκια**

**Tezolamet® 140 mg σκληρά καψάκια**

**Tezolamet® 180 mg σκληρά καψάκια**

**Tezolamet® 250 mg σκληρά καψάκια**

τεμοζολομίδη

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Tezolamet**®** 5mg σκληρά καψάκια

Tezolamet**®** 20mg σκληρά καψάκια

Tezolamet**®** 100mg σκληρά καψάκια

Tezolamet**®** 140mg σκληρά καψάκια

Tezolamet**®** 180mg σκληρά καψάκια

Tezolamet**®** 250mg σκληρά καψάκια

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 5 mg τεμοζολομίδη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 20 mg τεμοζολομίδη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 100 mg τεμοζολομίδη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 140 mg τεμοζολομίδη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 180 mg τεμοζολομίδη.

Κάθε σκληρό καψάκιο περιέχει 250 mg τεμοζολομίδη.

Έκδοχο:

Κάθε σκληρό καψάκιο των 5 mg περιέχει 399,3 mg άνυδρης λακτόζης.

Κάθε σκληρό καψάκιο των 20 mg περιέχει 384,3 mg άνυδρης λακτόζης.

Κάθε σκληρό καψάκιο των 100 mg περιέχει 61,7 mg άνυδρης λακτόζης.

Κάθε σκληρό καψάκιο των 140 mg περιέχει 86,4 mg άνυδρης λακτόζης.

Κάθε σκληρό καψάκιο των 180 mg περιέχει 111,1 mg άνυδρης λακτόζης.

Κάθε σκληρό καψάκιο των 250 mg περιέχει 154,3 mg άνυδρης λακτόζης.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Σκληρό καψάκιο.

5mg: Τα σκληρά καψάκια ζελατίνης είναι μεγέθους 0 και έχουν ένα αδιαφανές πράσινο κάλυμμα, ένα αδιαφανές λευκό σώμα και το "5" τυπωμένο με μαύρη μελάνη στο σώμα.

20mg: Τα σκληρά καψάκια ζελατίνης είναι μεγέθους 0 και έχουν ένα αδιαφανές πορτοκαλί κάλυμμα, ένα αδιαφανές λευκό σώμα και το "20" τυπωμένο με μαύρη μελάνη στο σώμα.

100mg: Τα σκληρά καψάκια ζελατίνης είναι μεγέθους 0 και έχουν ένα αδιαφανές βυσσινί κάλυμμα, ένα αδιαφανές λευκό σώμα και το "100" τυπωμένο με μαύρη μελάνη στο σώμα.

140mg: Τα σκληρά καψάκια ζελατίνης είναι μεγέθους 0 και έχουν ένα αδιαφανές μπλε κάλυμμα, ένα αδιαφανές λευκό σώμα και το "140" τυπωμένο με μαύρη μελάνη στο σώμα.

180mg: Τα σκληρά καψάκια ζελατίνης είναι μεγέθους 0 και έχουν ένα αδιαφανές καφέ σοκολατί κάλυμμα, ένα αδιαφανές λευκό σώμα και το "180" τυπωμένο με μαύρη μελάνη στο σώμα.

250mg: Τα σκληρά καψάκια ζελατίνης είναι μεγέθους 0 και έχουν ένα αδιαφανές λευκό κάλυμμα, ένα αδιαφανές λευκό σώμα και το "250" τυπωμένο με μαύρη μελάνη στο σώμα,

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το Tezolamet**®** σκληρά καψάκια ενδείκνυται για την θεραπεία των:

● ενηλίκων ασθενών με νέο-διαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα συγχορηγούμενο με ακτινοθεραπεία (RT) και στη συνέχεια ως μονοθεραπεία.

● παιδιών από την ηλικία των τριών ετών, εφήβων και ενηλίκων ασθενών με κακόηθες γλοίωμα, όπως το πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ή αναπλαστικό αστροκύτωμα, που εμφανίζει υποτροπή ή εξέλιξη μετά από καθιερωμένη θεραπεία.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Το Tezolamet**®** σκληρά καψάκια πρέπει να συνταγογραφείται μόνο από γιατρούς που έχουν εμπειρία στην ογκολογική θεραπεία όγκων του εγκεφάλου.

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

Δοσολογία

*Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα*

Το Tezolamet**®** σκληρά καψάκια χορηγείται σε συνδυασμό με εστιακή ακτινοθεραπεία (φάση συγχορήγησης) ακολουθούμενη από έως 6 κύκλους μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη (ΤΜΖ) (φάση μονοθεραπείας).

*Φάση συγχορήγησης*

Η ΤΜΖ χορηγείται από το στόμα στη δόση των 75 mg/m2 την ημέρα για 42 ημέρες συγχορηγούμενη με εστιακή ακτινοθεραπεία (60 Gy χορηγούμενα σε 30 κλάσματα). Δεν συνιστώνται μειώσεις της δόσης, αλλά καθυστέρηση ή τερματισμός της χορήγησης της ΤΜΖ θα πρέπει να αποφασίζεται εβδομαδιαίως σύμφωνα με αιματολογικά και μη αιματολογικά κριτήρια τοξικότητας. Η χορήγηση της ΤΜΖ μπορεί να συνεχιστεί καθ’ όλη την περίοδο των 42 ημερών της περιόδου συγχορήγησης (μέχρι 49 ημέρες) εάν ικανοποιούνται όλες οι παρακάτω συνθήκες:

- απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) ≥ 1,5 x 109/l

- αριθμός αιμοπεταλίων ≥ 100 x 109/l

- κοινά κριτήρια τοξικότητας (CTC) μη αιματολογική τοξικότητα ≤ Βαθμού 1 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο).

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

|  |
| --- |
| *Πίνακας 1. Διακοπή ή τερματισμός της χορήγησης ΤΜΖ κατά τη διάρκεια συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και ΤΜΖ*  |
| Τοξικότητα | Διακοπή ΤΜΖα | Τερματισμός ΤΜΖ |
| Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων  | ≥ 0,5 και < 1,5 x 109/l | < 0,5 x 109/l |
| Αριθμός αιμοπεταλίων  | ≥ 10 και < 100 x 109/l | < 10 x 109/l |
| CTC μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)  | CTC Βαθμός 2 | CTC Βαθμός 3 ή 4 |

α: Η θεραπεία με συγχορηγούμενη TMZ μπορεί να συνεχιστεί όταν ικανοποιούνται όλες από τις παρακάτω συνθήκες: απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων ≥ 1,5 x 109/l, αριθμός αιμοπεταλίων ≥ 100 x 109/l, CTC μη αιματολογική τοξικότητα ≤ Βαθμού 1 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο).

*Φάση μονοθεραπείας*

Τέσσερις εβδομάδες μετά την ολοκλήρωση της φάσης συγχορήγησης TΜΖ + RT, η ΤΜΖ χορηγείται για έως 6 κύκλους μονοθεραπείας. Η δόση στον Κύκλο 1 (μονοθεραπεία) είναι 150 mg/m2 μία φορά την ημέρα για 5 ημέρες ακολουθούμενη από 23 ημέρες χωρίς θεραπεία. Στην αρχή του Κύκλου 2, η δόση αυξάνεται σταδιακά στα 200 mg/m2 αν η CTC μη αιματολογική τοξικότητα για τον Κύκλο 1 είναι Βαθμού ≤ 2 (εκτός από αλωπεκία, ναυτία και έμετο), ο απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων (ANC) είναι ≥ 1,5 x 109/l, και ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι ≥ 100 x 109/l. Εάν η δόση δεν κλιμακώθηκε στον Κύκλο 2, η κλιμάκωση δεν θα πρέπει να πραγματοποιηθεί σε μεταγενέστερους κύκλους. Αφού κλιμακωθεί, η δόση παραμένει στα 200 mg/m2 την ημέρα για τις πρώτες 5 ημέρες του κάθε μεταγενέστερου κύκλου εκτός αν εμφανιστεί τοξικότητα. Μειώσεις της δόσης και τερματισμοί χορήγησης κατά τη διάρκεια της φάσης μονοθεραπείας πρέπει να εφαρμόζονται σύμφωνα με τους Πίνακες 2 και 3.

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

|  |
| --- |
| *Πίνακας 2.* Δοσολογικά επίπεδα της ΤΜΖ για μονοθεραπεία  |
| Δοσολογικό επίπεδο | Δόση ΤΜΖ (mg/m2/ημέρα) | Παρατηρήσεις |
| -1 | 100 | Μείωση λόγω προγενέστερης τοξικότητας  |
| 0 | 150 | Δόση κατά τη διάρκεια του Κύκλου 1 |
| 1 | 200 | Δόση κατά τη διάρκεια των Κύκλων 2-6 σε απουσία τοξικότητας  |

|  |
| --- |
| *Πίνακας 3. Μείωση δόσης ή τερματισμός της χορήγησης της ΤΜΖ κατά τη διάρκεια της μονοθεραπείας*  |
| Τοξικότητα | Μείωση ΤΜΖ κατά 1 δοσολογικό επίπεδοα | Τερματισμός ΤΖΜ |
| Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων  | < 1,0 x 109/l  | Βλ. υποσημείωση β  |
| Αριθμός αιμοπεταλίων  | < 50 x 109/l  | Βλ. υποσημείωση β  |
| CTC μη αιματολογική Τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο)  | CTC Βαθμός 3  | CTC Βαθμός 4β  |

α: Τα δοσολογικά επίπεδα ΤΜΖ αναφέρονται στον Πίνακα 2.

β: Η ΤΜΖ διακόπτεται εάν:

• το δοσολογικό επίπεδο -1 (100 mg/m²) προκαλεί ακόμη μη αποδεκτή τοξικότητα

• η ίδια Βαθμού 3 μη αιματολογική τοξικότητα (εκτός από αλωπεκία, ναυτία, έμετο) εμφανίζεται μετά τη μείωση της δόσης.

*Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτεροι με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα:*

Ένας κύκλος θεραπείας αποτελείται από 28 ημέρες. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η ΤΜΖ χορηγείται από το στόμα σε δόση 200 mg/m2 μία φορά την ημέρα τις 5 πρώτες ημέρες και ακολουθεί μια διακοπή της θεραπείας για 23 ημέρες (σύνολο 28 ημέρες). Σε ασθενείς που έχουν λάβει παλαιότερα χημειοθεραπεία, η αρχική δόση είναι 150 mg/m2 μία φορά την ημέρα, και αυξάνεται στον δεύτερο κύκλο σε 200 mg/m2 μία φορά την ημέρα, για 5 ημέρες εάν δεν εμφανισθεί αιματολογική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 4.4).

*Ειδικοί πληθυσμοί*

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε ασθενείς ηλικίας 3 ετών ή μεγαλύτερους, η ΤΜΖ πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο σε υποτροπιάζον ή σε εξέλισσόμενο κακόηθες γλοίωμα. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της τεμοζολομίδης σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών. Η εμπειρία σε μεγαλύτερα παιδιά είναι πολύ περιορισμένη (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

*Ασθενείς με ηπατική ή νεφρική δυσλειτουργία*

Η φαρμακοκινητική της ΤΜΖ ήταν συγκρίσιμη σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία και σε εκείνους με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για τη χορήγηση της ΤΜΖ σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child`s Class C) ή με νεφρική δυσλειτουργία. Βασιζόμενοι στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ΤΜΖ, δεν είναι πιθανόν να απαιτούνται μειώσεις της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία ή οποιουδήποτε βαθμού νεφρική δυσλειτουργία. Ωστόσο, απαιτείται προσοχή όταν η ΤΜΖ χορηγείται σε αυτούς τους ασθενείς.

*Ηλικιωμένοι ασθενείς*

Με βάση μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση σε ασθενείς ηλικίας 19-78 ετών, η κάθαρση της ΤΜΖ δεν επηρεάζεται από την ηλικία. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών) μοιάζουν να βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας (βλ. παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Τα σκληρά καψάκια Tezolamet**®** θα πρέπει να χορηγούνται σε κατάσταση νηστείας.

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

Εάν προκληθεί έμετος αφού χορηγηθεί η δόση, δεν θα πρέπει να χορηγηθεί μια δεύτερη δόση εκείνη την ημέρα.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Υπερευαισθησία στη δακαρβαζίνη (DTIC).

Σοβαρή μυελοκαταστολή (βλ. παράγραφο 4.4).

**4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Πνευμονία από *Pneumocystis carinii*

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

Μπορεί να υπάρξει μεγαλύτερη εμφάνιση της PCP όταν η ΤΜΖ χορηγηθεί σε μεγαλύτερης διάρκειας δοσολογικό σχήμα. Ωστόσο, όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν ΤΜΖ, ειδικότερα οι ασθενείς που λαμβάνουν στεροειδή θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη PCP ανεξάρτητα από το σχήμα.

Κακοήθειες

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

Αντιεμετική αγωγή

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

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

*Ενήλικες ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα*

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

*Ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα*

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

Εργαστηριακές παράμετροι

Ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TMZ μπορεί να εμφανίσουν μυελοκαταστολή, συμπεριλαμβανομένης της παρατεταμένης πανκυτταροπενίας, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε απλαστική αναιμία, η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η ταυτόχρονη έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με την απλαστική αναιμία, συμπεριλαμβανομένης της καρβαμαζεπίνης, της φαινυτοΐνης και της σουλφαμεθοξαζόλης/τριμεθοπρίμης, περιπλέκει την αξιολόγηση. Πριν τη χορήγηση, πρέπει να ικανοποιούνται οι παρακάτω εργαστηριακές παράμετροι: ANC ≥ 1,5 x 109/l και αριθμός αιμοπεταλίων ≥ 100 x 109/l. Πρέπει να πραγματοποιείται γενική εξέταση αίματος την 22η Ημέρα (21 ημέρες μετά την πρώτη δόση) ή εντός 48 ωρών από εκείνη την ημέρα, και κάθε εβδομάδα μέχρις ότου ο ANC ≥ 1,5 x 109/l και ο αριθμός αιμοπεταλίων ≥ 100 x 109/l. Εάν ο ANC μειωθεί σε < 1,0 x 109/l ή ο αριθμός αιμοπεταλίων είναι < 50 x 109/l κατά τη διάρκεια οποιουδήποτε κύκλου, ο επόμενος κύκλος θεραπείας πρέπει να μειωθεί κατά ένα δοσολογικό επίπεδο (βλ. παράγραφο 4.2). Τα δοσολογικά επίπεδα περιλαμβάνουν 100 mg/m2, 150 mg/m2 και 200 mg/m2. Η χαμηλότερη συνιστώμενη δόση είναι 100 mg/m2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

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

Ηλικιωμένοι ασθενείς (ηλικίας > 70 ετών)

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

Άρρενες ασθενείς

Σε άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με ΤΜΖ θα πρέπει να τους συστήνεται να μην τεκνοποιήσουν μέχρι και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.6).

Λακτόζη

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

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

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

Η χορήγηση της ΤΜΖ με τροφή είχε ως αποτέλεσμα μία μείωση 33 % της Cmax και 9 % της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη (AUC). Καθώς δεν μπορούμε να αποκλείσουμε ότι η μεταβολή στη Cmax είναι κλινικά σημαντική, το Tezolamet**®** θα πρέπει να χορηγείται χωρίς τροφή.

Βασιζόμενοι σε μία πληθυσμιακή ανάλυση φαρμακοκινητικής του πληθυσμού σε δοκιμές φάσης ΙΙ, η συγχορήγηση δεξαμεθαζόνης, προχλωροπεραζίνης, φαινυτοΐνης, καρβαμαζεπίνης, ονδανσετρόνης, ανταγωνιστών των Η2 υποδοχέων, ή φαινοβαρβιτάλης δεν μετέβαλε την κάθαρση της ΤΜΖ. Η συγχορήγηση με βαλπροϊκό οξύ συσχετίστηκε με μικρή αλλά στατιστικά σημαντική μείωση της κάθαρσης της ΤΜΖ.

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

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία σε έγκυες γυναίκες. Σε προκλινικές μελέτες, σε επίμυες και κουνέλια που έλαβαν 150 mg/m2 ΤΜΖ, καταδείχτηκε τερατογένεση και/ή τοξικότητα στα έμβρυα (βλ. παράγραφο 5.3). Το Tezolamet**®** δεν θα πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες. Εάν η χρήση κατά την εγκυμοσύνη πρέπει να τεθεί υπό σκέψη, η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τον δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Θηλασμός

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

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Σε γυναίκες που είναι σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να συνιστάται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη για την αποφυγή εγκυμοσύνης ενόσω λαμβάνουν ΤΜΖ.

Γονιμότητα αρρένων

Η ΤΜΖ μπορεί να έχει γονοτοξικές επιδράσεις. Συνεπώς θα πρέπει να συστήνεται σε άνδρες που βρίσκονται σε θεραπεία με ΤΜΖ να μην τεκνοποιήσουν για διάστημα έως και 6 μήνες μετά τη λήψη της τελευταίας δόσης και να αναζητήσουν συμβουλή για συντήρηση σπέρματος σε βαθιά κατάψυξη πριν από τη θεραπεία, λόγω της πιθανότητας για μη αναστρέψιμη στειρότητα οφειλόμενη σε θεραπεία με ΤΜΖ.

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

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

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Εμπειρία από κλινικές δοκιμές

Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ΤΜΖ, είτε χρησιμοποιούμενη σε συνδυασμό με RT ή ως μονοθεραπεία μετά από RT για νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, είτε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή εξελισσόμενο γλοίωμα, οι πολύ συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν παρόμοιες: ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, ανορεξία, κεφαλαλγία και κόπωση. Σπασμοί αναφέρθηκαν πολύ συχνά σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα που έλαβαν μονοθεραπεία και αναφέρθηκε πολύ συχνά εξάνθημα σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα που έλαβαν ΤΜΖ ταυτόχρονα με RT καθώς και ως μονοθεραπεία και συχνά σε υποτροπιάζον γλοίωμα. Οι περισσότερες αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις αναφέρθηκαν συχνά ή πολύ συχνά και στις δύο ενδείξεις (Πίνακες 4 και 5). Η συχνότητα εργαστηριακών ευρημάτων βαθμού 3-4 παρουσιάζεται μετά από κάθε πίνακα.

Στους πίνακες οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιούνται σύμφωνα με την Κατηγορία Οργανικού Συστήματος και τη συχνότητα. Οι κατηγορίες συχνότητας εμφάνισης ορίζονται σύμφωνα με την ακόλουθη σύμβαση: Πολύ συχνές (≥ 1/10), Συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), Όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), Σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1,000) και Πολύ σπάνιες (<1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

*Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα*

Ο Πίνακας 4 παρέχει εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα κατά τη διάρκεια της φάσης συγχορήγησης και της φάσης μονοθεραπείας.

|  |
| --- |
| *Πίνακας 4. Εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες λόγω θεραπείας κατά τη διάρκεια των φάσεων συγχορήγησης και μονοθεραπείας σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα*  |
| Κατηγορία / οργανικού συστήματος | ΤΜΖ + συγχορηγούμενη RTN=288\* | Μονοθεραπεία ΤΜΖN=224 |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις |
| Συχνές:  | Λοίμωξη, Έρπης απλός, λοίμωξη τραύματος, φαρυγγίτιδα, στοματική καντιντίαση  | Λοίμωξη, στοματική καντιντίαση  |
| Όχι συχνές:  |  | Έρπης απλός, έρπης ζωστήρας, γριππώδη συμπτώματα  |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος  |
| Συχνές:  | Ουδετεροπενία, θρομβοπενία, λεμφοπενία, λευκοπενία  | Εμπύρετη ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία  |
| Όχι συχνές:  | Εμπύρετη ουδετεροπενία, αναιμία  | Λεμφοπενία, πετέχειες  |
| Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος  |
| Όχι συχνές:  | Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing  | Σύνδρομο προσομοιάζον με το σύνδρομο Cushing  |
| Διαταραχή του μεταβολισμού και της θρέψης  |
| Πολύ συχνές:  | Ανορεξία  | Ανορεξία  |
| Συχνές:  | Υπεργλυκαιμία, σωματικό βάρος μειωμένο  | Σωματικό βάρος μειωμένο  |
| Όχι συχνές:  | Υποκαλιαιμία, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, αυξημένο σωματικό βάρος  | Υπεργλυκαιμία, αυξημένο σωματικό βάρος  |
| Ψυχιατρικές διαταραχές  |
| Συχνές:  | Άγχος, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία  | Άγχος, κατάθλιψη, συναισθηματική αστάθεια, αϋπνία  |
| Όχι συχνές:  | Διέγερση, απάθεια, διαταραχές συμπεριφοράς, κατάθλιψη, ψευδαίσθηση  | Ψευδαίσθηση, αμνησία  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος  |
| Πολύ συχνές:  | Κεφαλαλγία  | Σπασμοί, κεφαλαλγία  |
| Συχνές:  | Σπασμοί, μειωμένη συνείδηση, υπνηλία, αφασία, διαταραχή ισορροπίας, ζάλη, σύγχυση, διαταραχή μνήμης, διαταραχή συγκέντρωσης, νευροπάθεια, παραισθησία, διαταραχή λόγου, τρόμος  | Ημιπάρεση, αφασία, διαταραχή ισορροπίας, υπνηλία, σύγχυση, ζάλη, διαταραχή μνήμης, διαταραχή συγκέντρωσης, δυσφασία, νευρολογική διαταραχή (ΜΑΚ), νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, διαταραχή λόγου, τρόμος  |
| Όχι συχνές:  | Επιληπτική κατάσταση, εξωπυραμιδική διαταραχή, ημιπάρεση, αταξία, διαταραχή νόησης, δυσφασία, μη φυσιολογικό βάδισμα, υπεραισθησία, υπαισθησία, νευρολογική διαταραχή (ΜΑΚ), περιφερική νευροπάθεια  | Ημιπληγία, αταξία, μη φυσιολογικός συντονισμός, βάδισμα μη φυσιολογικό, υπεραισθησία, διαταραχή αισθητικότητας  |
| Οφθαλμικές διαταραχές |
| Συχνές:  | Όραση θαμπή  | Έλλειμμα στα οπτικά πεδία, όραση θαμπή, διπλωπία  |
| Όχι συχνές:  | Ημιανοψία, μειωμένη οπτική οξύτητα, διαταραχή όρασης, έλλειμμα στα οπτικά πεδία, πόνος του οφθαλμού  | Μειωμένη οπτική οξύτητα, πόνος του οφθαλμού, ξηροφθαλμία  |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου  |
| Συχνές:  | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας  | Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας, εμβοές  |
| Όχι συχνές:  | Μέση ωτίτιδα, εμβοές, υπερακοΐα, ωταλγία  | Κώφωση, ίλιγγος, ωταλγία  |
| Καρδιακές διαταραχές  |
| Όχι συχνές:  | Αίσθημα παλμών  |  |
| Αγγειακές διαταραχές  |
| Συχνές:  | Αιμορραγία, οίδημα, οίδημα κάτω άκρου  | Αιμορραγία, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, οίδημα κάτω άκρου  |
| Όχι συχνές:  | Εγκεφαλική αιμορραγία, υπέρταση  | Πνευμονική εμβολή, οίδημα, περιφερικό οίδημα  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου  |
| Συχνές:  | Δύσπνοια, βήχας  | Δύσπνοια, βήχας  |
| Όχι συχνές:  | Πνευμονία, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, ρινική συμφόρηση  | Πνευμονία, παραρρινοκολπίτιδα, λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, βρογχίτιδα  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος  |
| Πολύ συχνές:  | Δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος  | Δυσκοιλιότητα, ναυτία, έμετος  |
| Συχνές:  | Στοματίτιδα, διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία, δυσφαγία  | Στοματίτιδα, διάρροια, δυσπεψία, δυσφαγία, ξηροστομία  |
| Όχι συχνές:  |  | Κοιλιακή διαστολή, ακράτεια κοπράνων, διαταραχές του γαστρεντερικού (ΜΑΚ), γαστρεντερίτιδα, αιμορροΐδες  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού  |
| Πολύ συχνές:  | Εξάνθημα, αλωπεκία  | Εξάνθημα, αλωπεκία  |
| Συχνές:  | Δερματίτιδα, ξηροδερμία, ερύθημα, κνησμός  | Ξηροδερμία, κνησμός  |
| Όχι συχνές:  | Αποφολίδωση δέρματος, αντίδραση από φωτοευαισθησία, μη φυσιολογική μελάγχρωση  | Ερύθημα, μη φυσιολογική μελάγχρωση, αυξημένη εφίδρωση  |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού  |
| Συχνές:  | Μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία  | Μυϊκή αδυναμία, αρθραλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία  |
| Όχι συχνές:  | Μυοπάθεια, οσφυαλγία, μυοσκελετικός πόνος, μυαλγία  | Μυοπάθεια, οσφυαλγία  |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών  |
| Συχνές:  | Συχνοουρία, ακράτεια ούρων  | Ακράτεια ούρων  |
| Όχι συχνές:  |  | Δυσουρία  |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού  |
| Όχι συχνές:  | Ανικανότητα  | Κολπική αιμορραγία, μηνορραγία, αμηνόρροια, κολπίτιδα, μαστοδυνία  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  |
| Πολύ συχνές:  | Κόπωση  | Κόπωση  |
| Συχνές:  | Αλλεργική αντίδραση, πυρετός, εξ΄ακτινοβόλησης βλάβη, οίδημα προσώπου, άλγος, διαταραχή γεύσης  | Αλλεργική αντίδραση, πυρετός, εξ΄ ακτινοβόλησης βλάβη, άλγος, διαταραχή γεύσης  |
| Όχι συχνές:  | Ασθένεια, έξαψη, εξάψεις, επιδεινωθείσα κατάσταση, ρίγη, δυσχρωματισμός της γλώσσας, παροσμία, δίψα  | Ασθένεια, οίδημα προσώπου, επιδεινωθείσα κατάσταση, ρίγη, διαταραχή οδόντος, διαταραχή γεύσης  |
| Παρακλινικές εξετάσεις  |
| Συχνές:  | Αυξημένη ALT  | Αυξημένη ALT  |
| Όχι συχνές:  | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα, αυξημένη γ-GT, αυξημένη AST  |  |

\* Ένας ασθενής ο οποίος είχε τυχαιοποιηθεί στο σκέλος RT μόνον, έλαβε ΤΜΖ + RT.

*Εργαστηριακά αποτελέσματα*

Παρατηρήθηκε μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία και θρομβοπενία), η οποία είναι γνωστή τοξικότητα περιοριστική της δόσης για τους περισσότερους κυτταροτοξικούς παράγοντες, περιλαμβανομένης της ΤΜΖ. Όταν μη φυσιολογικές εργαστηριακές τιμές και ανεπιθύμητες ενέργειες συνδυάστηκαν κατά τη διάρκεια της φάσης συγχορήγησης και της φάσης μονοθεραπείας, παρατηρήθηκαν στο 8 % των ασθενών διαταραχές των ουδετερόφιλων Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 που περιελάμβαναν ουδετεροπενικά συμβάματα. Θρομβοκυτταρικές διαταραχές Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, που περιελάμβαναν θρομβοπενικά συμβάματα παρατηρήθηκαν στο 14 % των ασθενών που έλαβαν ΤΜΖ.

*Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα*

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

Ο Πίνακας 5 περιλαμβάνει τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών για υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα και μετά την κυκλοφορία του Tezolamet**®**.

|  |
| --- |
| *Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα*  |
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις |
| Σπάνιες:  | Ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της PCP  |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος  |
| Πολύ συχνές:  | Ουδετεροπενία ή λεμφοπενία (βαθμού 3-4), θρομβοπενία (βαθμού 3-4)  |
| Όχι συχνές:  | Πανκυτταροπενία, αναιμία (βαθμού 3-4), λευκοπενία  |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης  |
| Πολύ συχνές:  | Ανορεξία  |
| Συχνές:  | Μείωση σωματικού βάρους  |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος  |
| Πολύ συχνές:  | Κεφαλαλγία  |
| Συχνές:  | Υπνηλία, ζάλη, παραισθησία  |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου  |
| Συχνές:  | Δύσπνοια  |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος  |
| Πολύ συχνές:  | Έμετος, ναυτία, δυσκοιλιότητα  |
| Συχνές:  | Διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσπεψία  |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού  |
| Συχνές:  | Εξάνθημα, κνησμός, αλωπεκία  |
| Πολύ σπάνιες:  | Πολύμορφο ερύθημα, ερυθροδερμία, κνίδωση, εξάνθημα  |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης  |
| Πολύ συχνές:  | Κόπωση  |
| Συχνές:  | Πυρετός, αδυναμία, ρίγη, αίσθημα κακουχίας, άλγος, αλλοίωση της γεύσης  |
| Πολύ σπάνιες:  | Αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας, αγγειοοίδημα  |

*Εργαστηριακά αποτελέσματα*

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

*Φύλο*

Σε μία πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση της εμπειρίαςαπό κλινικές ς δοκιμές υπήρχαν 101 θήλεα και 169 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι ελάχιστοι αριθμοί ουδετεροφίλων και 110 θήλεα και 174 άρρενα άτομα για τα οποία ήταν διαθέσιμοι οι ελάχιστοι αριθμοί αιμοπεταλίων. Υπήρξαν υψηλότερα ποσοστά ουδετεροπενίας Βαθμού 4 (ANC < 0,5 x 109/l), 12 % έναντι 5 %, και θρομβοπενίας (< 20 x 109/l), 9 % έναντι 3 %, στις γυναίκες έναντι των ανδρών στον πρώτο κύκλο της θεραπείας. Σε μία ομάδα δεδομένων από 400 άτομα με υποτροπιάζον γλοίωμα, ουδετεροπενία Βαθμού 4 εμφανίστηκε στο 8 % των θηλέων έναντι του 4 % των αρρένων ατόμων και θρομβοπενία Βαθμού 4 στο 8 % των θηλέων έναντι του 3 % των αρρένων ατόμων στον πρώτο κύκλο της θεραπείας. Σε μία μελέτη 288 ατόμων με νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, ουδετεροπενία Βαθμού 4 εμφανίστηκε στο 3 % των θηλέων έναντι του 0 % των αρρένων ατόμων και θρομβοπενία Βαθμού 4 στο 1 % των θηλέων έναντι του 0 % των αρρένων ατόμων στον πρώτο κύκλο της θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος TMZ έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3-18 ετών) με υποτροπιάζον γλοίωμα εγκεφαλικού στελέχους ή υποτροπιάζον αστροκύτωμα υψηλού βαθμού, σε ένα σχήμα χορηγούμενο ημερησίως για 5 ημέρες κάθε 28 ημέρες. Παρ' όλο που τα δεδομένα είναι περιορισμένα, η ανοχή στα παιδιά αναμένεται να είναι ίδια με εκείνη στους ενήλικες. Η ασφάλεια της TMZ σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών δεν έχει τεκμηριωθεί.

Εμπειρία Μετά την Κυκλοφορία

Αντινεοπλαστικοί παράγοντες και ειδικά αλκυλιωτικοί παράγοντες, έχουν συσχετιστεί με δυνητικό κίνδυνο μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου (MDS) και δευτεροπαθών κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένης της λευχαιμίας. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις MDS και δευτεροπαθών κακοηθειών, συμπεριλαμβανομένης της μυελογενούς λευχαιμίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με θεραπευτικά σχήματα που συμπεριλάμβαναν ΤΜΖ. Έχει αναφερθεί παρατεταμένη πανκυτταροπενία, η οποία μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα απλαστική αναιμία και η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε μοιραία κατάληξη. Περιπτώσεις τοξικής επιδερμικής νεκρόλυσης και συνδρόμου Stevens-Johnson έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια.

Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια περιπτώσεις διάμεσης πνευμονίτιδας/πνευμονίτιδας.

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας, συμπεριλαμβανομένων αυξήσεων στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων, υπερχολερυθριναιμίας, χολόστασης και ηπατίτιδας.

**4.9 Υπερδοσολογία**

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

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλαστικοί παράγοντες - Άλλοι αλκυλιωτικοί παράγοντες, κωδικός ΑTC: L01A X03.

Μηχανισμός δράσης

Η τεμοζολομίδη είναι μία τριαζένη, που σε φυσιολογικό pH ι υφίσταται ταχεία χημική μετατροπή προς το δραστικό μονομεθυλ τριαζενοϊμιδαζολο καρβοξαμίδιο (MTIC). Πιστεύεται ότι η κυτταροτοξικότητα της MTIC οφείλεται κυρίως στην αλκυλίωση στην θέση Ο6 της γουανίνης με επιπλέον αλκυλίωση στην θέση Ν7. Οι κυτταροτοξικές βλάβες που ακολουθούν, πιστεύεται ότι περιλαμβάνουν μη φυσιολογική διόρθωση του μεθυλιωμένου παραγώγου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

*Νεοδιαγνωσμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα*

Ένα σύνολο 573 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ΤΜΖ + RT (n=287) ή μόνο RT (n=286). Οι ασθενείς του σκέλους ΤΜΖ + RT έλαβαν συγχορηγούμενη ΤΜΖ (75 mg/m2) μία φορά την ημέρα, ξεκινώντας την πρώτη μέρα της RT μέχρι την τελευταία μέρα της RT, για 42 ημέρες (με ένα μέγιστο 49 ημερών). Αυτό ακολουθήθηκε από μονοθεραπεία με ΤΜΖ (150 – 200 mg/m2) την 1η - 5η Ημέρα κάθε κύκλου 28 ημερών για έως 6 κύκλους, ξεκινώντας 4 εβδομάδες μετά το τέλος της RT. Οι ασθενείς στο σκέλος ελέγχου έλαβαν μόνο RT. Προφύλαξη για πνευμονία από *Pneumocystis carinii* (PCP) απαιτείτο κατά τη διάρκεια της RT και της συνδυασμένης θεραπείας με ΤΜΖ.

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

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



*Σχήμα 1 Καμπύλες κατά Kaplan-Meier για ολική επιβίωση (πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας)*

Τα αποτελέσματα της δοκιμής δεν ήταν ακόλουθα στην υποομάδα των ασθενών με πτωχή κατάσταση ικανότητας (WHO PS=2, n=70), όπου η ολική επιβίωση και ο χρόνος μέχρι πρόοδο της νόσου ήταν

παρόμοια και στα δύο σκέλη. Παρόλα αυτά, σ’ αυτή την ομάδα ασθενών δε φαίνεται να υπάρχουν μη αποδεκτοί κίνδυνοι.

*Υποτροπιάζον ή σε εξέλιξη κακόηθες γλοίωμα*

Δεδομένα κλινικής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα ( κατάσταση κατά Karnofsky [KPS] ≥ 70), εξελισσόμενο ή υποτροπιάζον μετά από χειρουργική επέμβαση και RT, εξήχθησαν από δύο κλινικές μελέτες με από του στόματος ΤΜΖ. Η μία ήταν μία μη συγκριτική μελέτη σε 138 ασθενείς (29 % έλαβαν προηγούμενα χημειοθεραπεία), και η άλλη ήταν μία τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή της ΤΜΖ έναντι της προκαρβαζίνης σε ένα σύνολο 225 ασθενών (67 % έλαβαν προηγούμενα αγωγή με χημειοθεραπεία που βασιζόταν σε νιτροζουρία). Και στις δύο μελέτες το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η ελεύθερη προόδου επιβίωση (PFS) που καθοριζόταν με τομογραφίες MRI ή νευρολογική επιδείνωση. Στη μη συγκριτική μελέτη η PFS στους 6 μήνες ήταν 19 %, η διάμεση ελεύθερη εξέλιξης επιβίωση ήταν 2,1 μήνες και η συνολική διάμεση επιβίωση, 5,4 μήνες. Το αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) βασιζόμενος σε τομογραφίες MRI ήταν 8 %.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη από δραστική ουσία δοκιμή, η PFS στους 6 μήνες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη για την ΤΜΖ από ότι για την προκαρβαζίνη (21 % έναντι 8 %, αντίστοιχα - x2 p = 0,008) με διάμεση PFS 2,89 και 1,88 μήνες αντίστοιχα (log rank p = 0,0063). Η διάμεση επιβίωση ήταν 7,34 και 5,66 μήνες στην ΤΜΖ και στην προκαρβαζίνη, αντίστοιχα (log rank p = 0,33). Στους 6 μήνες, το ποσοστό των ασθενών που επιβίωναν ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος της ΤΜΖ (60 %) συγκρινόμενο με το σκέλος της προκαρβαζίνης (44 %) (x2 p = 0,019). Σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, παρουσιάστηκε όφελος σε αυτούς οι οποίοι είχαν KPS ≥ 80.

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

*Υποτροπιάζον αναπλαστικό αστροκύτωμα*

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η από του στόματος TMZ έχει μελετηθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 3-18 ετών) με υποτροπιάζον γλοίωμα εγκεφαλικού στελέχους ή υποτροπιάζον αστροκύτωμα υψηλού βαθμού, σε ένα σχήμα χορηγούμενο ημερησίως για 5 ημέρες κάθε 28 ημέρες. Η ανοχή στην TMZ είναι παρόμοια με των ενηλίκων.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Η ΤΜΖ υδρολύεται αυτόματα σε φυσιολογικό pH αρχικά στο ενεργό συστατικό, 3-μεθυλ-(τριαζεν-1-υλ)-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (MTIC). Το MTIC υδρολύεται αυθόρμητα σε 5-αμινο-ιμιδαζολο-4-καρβοξαμίδιο (AIC), ένα γνωστό ενδιάμεσο στη βιοσύνθεση της πουρίνης και του πυρηνικού οξέος, και στη μεθυλυδραζίνη, η οποία θεωρείται ότι είναι το ενεργό αλκυλιωτικό συστατικό. Η κυτταροτοξικότητα του MTIC θεωρείται ότι οφείλεται αρχικά στην αλκυλίωση του DNA κυρίως στις θέσεις Ο6 και Ν7 της γουανίνης. Σχετικά με την AUC της ΤΜΖ, η έκθεση στο MTIC και AIC είναι ~ 2,4 % και 23 %, αντίστοιχα. *In vivo*, ο t1/2 του MTIC ήταν παρόμοιος με αυτόν της ΤΜΖ, 1,8 hr.

Απορρόφηση

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

Κατανομή

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

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

Αποβολή

Ο χρόνος ημιζωής (t1/2) στο πλάσμα είναι περίπου 1,8 ώρες. Η κύρια οδός αποβολής 14C είναι δια των νεφρών. Μετά την από του στόματος χορήγηση, ποσοστό περίπου 5 % έως 10 % της δόσης εμφανίζεται αναλλοίωτο στα ούρα κατά τη διάρκεια 24 ωρών, και το υπόλοιπο αποβάλλεται ως τεμοζολομίδη στην μορφή οξέος, 5-αμινοϊμιδαζολο-4-καρβοξαμίδη (AIC) ή ως μη ταυτοποιούμενοι πολικοί μεταβολίτες.

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

Ειδικοί πληθυσμοί

Η ανάλυση της φαρμακοκινητικής της ΤΜΖ στον πληθυσμό αποκάλυψε ότι η κάθαρση της ΤΜΖ στο πλάσμα είναι ανεξάρτητη της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας, ή του καπνίσματος. Σε μία ξεχωριστή φαρμακοκινητική μελέτη, το προφίλ της φαρμακοκινητικής στο πλάσμα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, ήταν παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία.

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

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

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

Η ΤΜΖ είναι εμβρυοτοξικός, τερατογόνος και γονοτοξικός αλκυλιωτικός παράγοντας. Η ΤΜΖ είναι περισσότερο τοξική στους αρουραίους και στους σκύλους απ’ ότι στον άνθρωπο, και η κλινική δόση προσεγγίζει την ελάχιστη θανατηφόρο δόση στους αρουραίους και τους σκύλους. Οι σχετιζόμενες με τη δόση μειώσεις των λευκοκυττάρων και των αιμοπεταλίων φαίνεται ότι είναι ευαίσθητοι δείκτες της τοξικότητας. Μια ποικιλία νεοπλασιών, συμπεριλαμβανομένων των καρκινωμάτων του μαστού, του κερατοακανθώματος του δέρματος και του αδενώματος των βασικών κυττάρων παρατηρήθηκε στη μελέτη 6 κύκλων σε αρουραίους, ενώ σε μελέτες σε σκύλους δεν παρατηρήθηκαν όγκοι ή προ- νεοπλασματικές μεταβολές. Οι επίμυες εμφανίζονται ιδιαίτερα ευαίσθητοι στις ογκογονικές δράσεις της ΤΜΖ, με την εμφάνιση των πρώτων όγκων μέσα σε 3 μήνες από την έναρξη της χορήγησης. Αυτή η λανθάνουσα περίοδος είναι πολύ μικρή, ακόμα και για έναν αλκυλιωτικό παράγοντα.

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

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Περιεχόμενο καψακίου:

Άνυδρη λακτόζη,

Κολλοειδές, άνυδρο οξείδιο πυριτίου , ,

Άμυλο καρβοξυμεθυλιωμένο νατριούχο (τύπου Α),

Τρυγικό οξύ,

Στεατικό οξύ.

Κέλυφος καψακίου, Μεγέθους 0:

5mg:

Ζελατίνη,

Διοξείδιο τιτανίου (E 171),

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (Ε 172),

Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης – FD&C Blue 2 (Ε 132).

20mg:

Ζελατίνη,

Διοξείδιο τιτανίου (E 171),

Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (Ε 172),

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (Ε 172),

100mg:

Ζελατίνη,

Διοξείδιο τιτανίου (E 171),

Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (Ε 172),

Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης – FD&C Blue 2 (Ε 132).

140mg:

Ζελατίνη,

Διοξείδιο τιτανίου (E 171),

Λάκα αργιλίου ινδικοκαρμίνης – FD&C Blue 2 (Ε 132).

180mg:

Ζελατίνη,

Διοξείδιο τιτανίου (E 171),

Ερυθρό οξείδιο σιδήρου (Ε 172),

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (Ε 172),

Μαύρο οξείδιο σιδήρου (Ε 172),

250mg:

Ζελατίνη,

Διοξείδιο τιτανίου (E 171),

Μελάνη εκτύπωσης:

Μαύρη Μελάνη:

Σέλλακ,

Πολυαιθυλενογλυκόλη,

Υδροξείδιο αμμωνίου,

Υδροξείδιο καλίου,

Μαύρο οξείδιο σιδήρου (Ε 172).

**6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

Φιαλίδια HDPE: 2 χρόνια

Φακελίσκοι: 5mg, 20mg: 1 χρόνος

 100mg, 140mg, 180mg, 250mg: 18 μήνες

**6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Συσκευασία φιαλιδίου HDPE

Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30oC.

Να φυλάσσεται στην αρχική συσκευασία φιαλιδίου για προστασία από την υγρασία.

Διατηρείται το φιαλίδιο καλά κλεισμένο.

Συσκευασία φακελλίσκου

5mg, 20mg: Να φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C.

100mg, 140mg, 180mg, 250mg: Να φυλάσσεται σε θερμοκρασία μικρότερη των 30oC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Περιέκτης ασφαλείας για παιδιά, που αποτελείται από φιαλίδιο από λευκό αδιαφανές HDPE (High Density Polyethylene) με πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο, με σπείρωμα από πολυεστέρα και ξηραντικό μέσο που περιέχει 5 σκληρά καψάκια.

Φακελίσκοι που αποτελούνται από χαρτί από γραμμικό πολυαιθυλένιο χαμηλής πυκνότητας (εξωτερική στοιβάδα), αλουμίνιο και συμπολυμερές αιθυλενο-ακρυλικού οξέος (εσωτερική στοιβάδα). Κάθε φακελίσκος περιέχει 1 σκληρό καψάκιο και διατίθεται μέσα σε ένα χάρτινο κουτί.

Το κουτί περιέχει 5 ή 20 σκληρά καψάκια, σφραγισμένα ανά ένα σε φακελίσκους.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Τα καψάκια δεν θα πρέπει να ανοίγονται. Εάν ένα καψάκιο καταστραφεί, πρέπει να αποφεύγεται η επαφή της περιεχόμενης σκόνης με το δέρμα ή τη βλεννογόνο μεμβράνη. Εάν η τεμοζολομίδη έρθει σε επαφή με το δέρμα ή με βλεννογόνο, θα πρέπει να πλένεται αμέσως και προσεκτικά με σαπούνι και νερό.

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

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

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΖΑΚ ΑΝΩΝΥΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

δ.τ. PHARMAZAC Α.Ε.

Ναούσης 31, 104 47 Αθήνα

τηλ. 210-3418890, φαξ 210-3418887

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

5mg: 61440/25-07-2014

20mg: 61441/25-07-2014

100mg: 61442/25-07-2014

140mg: 61443/25-07-2014

180mg: 70834/25-07-2014

250mg: 70835/25-07-2014

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

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25/07/2014

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης:

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

25/07/2014