

UA/19890/01/01  
UA/19890/01/02 11B  
UA/19890/01/03  
всг 26.01.2023

## АККОРД

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

Темозоломід Аккорд 5 мг тверді капсули  
Темозоломід Аккорд 20 мг тверді капсули  
Темозоломід Аккорд 100 мг тверді капсули  
Темозоломід Аккорд 140 мг тверді капсули  
Темозоломід Аккорд 180 мг тверді капсули  
Темозоломід Аккорд 250 мг тверді капсули  
темозоломід

**Слід уважно ознайомитися з текстом цього листка-вкладиша, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію**

- Слід зберігати цей листок-вкладиш, щоб за потреби можна було прочитати його ще раз.
- У разі виникнення будь-яких запитань слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри.
- Цей лікарський засіб призначений для конкретної особи. Його не слід передавати іншим. Лікарський засіб може зашкодити іншій особі, навіть якщо симптоми її хвороби такі самі.
- Якщо у пацієнта виникли будь-які побічні реакції, слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри, включаючи будь-які побічні реакції, що не зазначені в цьому листку-вкладиші. Дивіться пункт 4.

### Зміст листка-вкладиша

1. Що таке Темозоломід Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Темозоломід Аккорд
3. Як застосовувати Темозоломід Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Темозоломід Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

### 1. Що таке Темозоломід Аккорд і для чого він використовується

Темозоломід є протипухлинним препаратом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд у формі капсул застосовується у лікуванні деяких типів пухлин головного мозку:

- у дорослих, у яких нещодавно діагностовано певний тип пухлини головного мозку (мультиформна гліобластома). Темозоломід спочатку використовується разом із променевою терапією (фаза комбінованої терапії), а потім використовується окремо (фаза монотерапії).
- у дітей віком від 3-х років і дорослих пацієнтів зі специфічними формами пухлин головного мозку (наприклад, мультиформна гліобластома або анапластична астроцитوما), якщо пухлина відновлюється або якщо пухлина поширилася після стандартного лікування.

*Д. І. Полосинська*

*Всг*

## 2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Темозоломід Аккорд

### Коли не можна застосовувати Темозоломід Аккорд

- якщо у пацієнта алергія на темозоломід або будь-яку іншу складову цього лікарського засобу (перераховані у пункті 6)
- якщо у пацієнта були алергічні реакції після застосування іншого протипухлинного лікарського засобу під назвою дакарбазин. Симптоми алергічної реакції включають свербіж, утруднене дихання або хрипи, набряк обличчя, губ, язика або горла.
- якщо у пацієнта знижена кількість клітин крові, таких як лейкоцити та тромбоцити. Ці кров'яні клітини важливі для боротьби з інфекцією та для правильного згортання крові. Лікар, який призначає лікування, проведе дослідження, щоб переконатися, що у пацієнта достатньо цих клітин крові перед початком лікування.

### Попередження та запобіжні заходи

Перед початком застосування лікарського засобу Темозоломід Аккорд слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри, оскільки кожен пацієнт знаходиться під ретельним наглядом щодо виявлення тяжкої форми запалення легень, яка називається *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (англ. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* – PCP). Якщо у пацієнта нещодавно діагностована мультиформна гліобластома, він може лікуватися темозоломідом протягом 42 днів у поєднанні з променевою терапією. У цьому випадку лікар також призначить лікарські засоби для профілактики цього типу запалення легень (PCP).

- Якщо у пацієнта будь-коли була або може бути інфекція, спричинена вірусом гепатиту В. Це необхідно, оскільки Темозоломід Аккорд може викликати реактивацію інфекції гепатиту В, що в деяких випадках може призвести до смерті. Перед початком лікування пацієнти будуть ретельно оглянуті лікарем на наявність симптомів цієї інфекції.
- Якщо у пацієнта анемія, мала кількість клітин крові (таких як лейкоцити та тромбоцити) або проблеми зі згортанням крові до початку лікування, або вони розвиваються під час лікування. Лікар може вирішити зменшити дозу або припинити лікування, або призначити інше лікування. Лікар вирішить, чи потрібні будь-які зміни в лікуванні. У деяких випадках може виникнути необхідність припинити лікування темозоломідом. Під час лікування часто проводяться аналізи крові, щоб контролювати стан пацієнта. Якщо у пацієнта підвищилася температура або з'явилися симптоми інфекції, слід негайно звернутися до лікаря.
- У пацієнта ризик інших змін клітин крові, включаючи лейкемію, є низьким.
- Якщо у пацієнта нудота або блювання, які є дуже поширеними побічними реакціями темозоломїду (дивіться пункт 4). Якщо блювання виникає часто до або під час лікування, слід звернутися до лікаря, який призначить лікарський засіб для запобігання або контролю блювання та порадить пацієнту

*Dr. L. Tolomeo*

*Dr. 2*

найкращий час для прийому лікарського засобу, поки блювання не припиниться. Якщо у пацієнта після прийому ліків спостерігається блювання, не слід приймати другу дозу в той самий день.

- Якщо у пацієнта піднялася температура або з'явилися інші симптоми інфекції, слід негайно звернутися до лікаря.
- Якщо пацієнту більше 70 років. Люди похилого віку більш схильні до інфекцій, частіше мають синці або кровотечі.
- Якщо у пацієнта є проблеми з печінкою або нирками, оскільки доза темозоломід у може потребувати коригування.

### **Діти та підлітки**

Не призначати лікарський засіб дітям до 3-х років, оскільки він не пройшов відповідне дослідження. Кількість даних щодо пацієнтів віком від 3-х років, які отримували Темозоломід Аккорд, обмежена.

### **Темозоломід Аккорд та інші лікарські засоби**

Слід повідомити лікаря або фармацевта про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає, нещодавно приймав або які планує приймати.

### **Вагітність, годування груддю та фертильність**

Якщо пацієнтка вагітна або годує груддю, вважає, що може бути вагітна, або планує завагітніти, слід звернутися за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Темозоломід Аккорд не можна застосовувати під час вагітності, якщо це не рекомендовано лікарем, який призначає лікування. Під час лікування лікарським засобом Темозоломід Аккорд і протягом принаймні 6-ти місяців після припинення лікування жінки, які можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції.

Під час лікування лікарським засобом Темозоломід Аккорд не можна годувати груддю.

### **Чоловіча фертильність**

Темозоломід Аккорд може спричинити постійне безпліддя. Чоловіки, які отримують Темозоломід Аккорд, повинні використовувати ефективну контрацепцію та не повинні планувати зачаття дитини під час лікування та протягом принаймні 3-х місяців після припинення лікування. Перед початком лікування пацієнту рекомендується проконсультуватися з лікарем щодо збереження сперми.

Слід звернутися за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати будь-який лікарський засіб.

### **Керування транспортними засобами та механізмами**

Під час прийому темозоломід у може спостерігатися втома або сонливість. У такому випадку не слід керувати автомобілем, працювати з механізмами та їздити на велосипеді, доки дію цього лікарського засобу на конкретний організм не буде вивчено (дивитися пункт 4).

*Д. І. Голомозенко*

*Фей*  
3

**Темозоломід Аккорд містить лактозу**

Капсули містять лактозу (різновид цукру). Якщо будь-коли лікар повідомляв пацієнту, що у нього непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

**Темозоломід Аккорд містить натрій**

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на капсулу, тобто практично не містить натрію.

**3. Як застосовувати Темозоломід Аккорд**

Цей лікарський засіб завжди слід використовувати точно так, як призначив лікар. У разі будь-яких запитань слід звернутися до лікаря або фармацевта.

Як відкрити саше

Щоб відкрити саше, потрібно його зігнути та розірвати по лінії згину в кутку саше, де є виїмка.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд повинен призначати тільки лікар, який має досвід лікування пухлин головного мозку.

Дозування та тривалість лікування

Лікар, який призначає лікування, визначить пацієнту відповідну дозу лікарського засобу. Доза залежить від розміру тіла (зросту та ваги), залежно від того, чи проходив пацієнт раніше хіміотерапію. Лікар може призначити інші лікарські засоби до та/або після прийому темозоломід, щоб уникнути або контролювати блювання.

Призначену дозу Темозоломід Аккорд слід приймати один раз на день. Лікарський засіб слід приймати натщесерце; наприклад, принаймні за годину до запланованого сніданку. Проковтнути капсулу (капсули) цілком, запиваючи склянкою води. Не відкривати, не роздавлювати і не жувати капсули.

Якщо капсула пошкоджена, уникати контакту порошку, що міститься в капсулі, зі шкірою, очима або носом. Уникати вдихання порошку. Якщо порошок випадково потрапив в очі або ніс, промити це місце водою.

**Якщо пацієнт приймає Темозоломід Аккорд у поєднанні з променевою терапією (вперше діагностовані пацієнти):**

Під час променевої терапії лікар розпочне прийом темозоломід у дозі 75 мг/м<sup>2</sup> площі тіла, а щоденна доза, яку пацієнт прийматиме, залежатиме від його зросту та ваги. Пацієнт прийматиме цю дозу щодня протягом 42-х днів (до 49 днів) разом із променевою терапією. Враховуючи результати аналізів крові та переносимість темозоломід пацієнтом, лікування темозоломідом може бути відкладено або припинено.

Після завершення променевої терапії робиться 4-тижнева перерва в лікуванні для

*Д. І. Столомаскіф*

*Bez*

відновлення організму пацієнта.

Пацієнт може отримати до 6 циклів лікування, кожен цикл триває 28 днів. Пацієнт прийме нову дозу темозоломід у спочатку 150 мг/м<sup>2</sup> площі тіла один раз на день протягом перших п'яти днів циклу («дні застосування лікарського засобу»), після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у. Загалом це забезпечує 28-денний цикл лікування. Після 28-го дня розпочинається новий цикл лікування. Пацієнт відновить лікування один раз на добу протягом перших п'яти днів, після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у. Залежно від результатів досліджень крові та переносимості пацієнтом темозоломід у протягом кожного циклу доза препарату може бути змінена, відкладена або припинена.

**Якщо пацієнт приймає лише лікарський засіб Темозоломід Аккорд (без променевої терапії):**

Цикл лікування лікарським засобом Темозоломід Аккорд триває 28 днів. Пацієнт прийматиме капсули один раз на день протягом перших п'яти днів циклу («дні застосування лікарського засобу»), після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у. Загалом це забезпечує 28-денний цикл лікування. Після 28-го дня розпочинається новий цикл лікування. Пацієнт відновить лікування один раз на добу протягом перших п'яти днів, після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у.

Перед кожним новим циклом лікування будуть проводитися дослідження крові, щоб визначити, чи потрібно коригувати дозу темозоломід у.

Якщо пацієнт не отримувал попередньої хіміотерапії, перша доза темозоломід у становитиме 200 мг/м<sup>2</sup> площі тіла один раз на день протягом перших п'яти днів («дні застосування лікарського засобу»), після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у. Якщо пацієнт отримувал хіміотерапію, перша доза темозоломід у становитиме 150 мг/м<sup>2</sup> площі тіла один раз на день протягом перших п'яти днів («дні застосування лікарського засобу»), після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у.

Залежно від результатів досліджень крові лікар може скоригувати дозу для наступного циклу. Перед початком кожного нового циклу пацієнт повинен переконатися, що він чітко розуміє, скільки капсул і яку дозу приймати щодня, а також як довго слід приймати визначену дозу.

**Стосується всіх пацієнтів**

Темозоломід випускається в капсулах різної концентрації (концентрація препарату в мг вказана на упаковці). Капсули різної концентрації мають різний колір кришки. Залежно від того, яку дозу темозоломід у призначив лікар, під час циклу лікування кожного дня застосування лікарського засобу пацієнт може приймати кілька капсул.

- Пацієнт повинен бути впевнений, що він розуміє, скільки капсул кожної концентрації йому потрібно прийняти. Слід попросити лікаря або фармацевта записати кількість капсул кожної концентрації (включаючи колір), які пацієнт повинен приймати щодня, коли приймає лікарський засіб.

*Dr. I. Tolovskiy*

*Dr. 5*

- Пацієнт повинен бути впевнений, що він точно знає, які дні є днями застосування лікарського засобу.
- Перед початком кожного нового циклу лікар, який призначає препарат, повинен повторно надати пацієнту інструкції щодо дозування.
- Іноді доза або кількість і тип капсул, які пацієнт повинен прийняти, можуть відрізнятися під час останнього циклу.
- Якщо після повернення додому пацієнт стверджує, що не впевнений, як прийняти правильну дозу, слід звернутися до лікаря перед початком наступного курсу лікування.
- Помилки в застосуванні лікарського засобу можуть мати серйозні наслідки для здоров'я пацієнта.

### **Якщо прийнято більшу дозу лікарського засобу Темозоломід Аккорд, аніж призначено**

Якщо пацієнт випадково прийняв більше капсул, ніж було призначено лікарем, слід негайно звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри.

### **Якщо забули прийняти лікарський засіб Темозоломід Аккорд**

Пропущену дозу лікарського засобу слід прийняти якомога швидше протягом того ж дня. Якщо пройшов цілий день, слід звернутися до лікаря. Не приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу, якщо це спеціально не вказано лікарем.

У разі виникнення додаткових запитань щодо застосування цього лікарського засобу, слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри.

## **4. Можливі побічні реакції**

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не в усіх.

У пацієнтів, які приймають темозоломід у поєднанні з променевою терапією, можуть виникати інші побічні реакції, ніж ті, які лікуються лише темозоломідом.

Слід негайно звернутися до лікаря, якщо спостерігається будь-який із наведених нижче симптомів:

- тяжка алергічна реакція (гіперчутливість) (висип, може бути свербіж; хрипи або інші проблеми з диханням)
- неконтрольована кровотеча,
- судоми (конвульсії),
- лихоманка,
- озноб,
- сильні, постійні головні болі.

Лікування темозоломідом може призвести до зменшення кількості певних клітин крові. Це може спричинити збільшення синців або кровотеч, анемію (зменшення кількості еритроцитів), лихоманку та/або зниження стійкості до інфекції.

*Dr. I. Stasovska*

*Dr. 6*

Зниження кількості клітин крові зазвичай короткочасне, але в деяких випадках воно може бути тривалим і призвести до тяжкої форми анемії (анапластична анемія). Лікар, який призначає лікування, порекомендує регулярний контроль крові, щоб виявити будь-які зміни, і вирішить, чи потрібне якимось спеціальне лікування. У деяких випадках дозу темозоломіду, яку пацієнт отримує, буде зменшено або лікування припинено.

Інші повідомлені побічні реакції перелічені нижче:

**Дуже частими побічними реакціями (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб) є:**

- втрата апетиту, утруднення мовлення, головний біль
- блювання, нудота, діарея, запор
- висип, випадіння волосся
- втома

**Часті побічні реакції (можуть виникати не більше ніж у 1 з 10 осіб):**

- інфекції, інфекції ротової порожнини, ранові інфекції
- зниження кількості клітин крові (нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія)
- алергічна реакція
- підвищення рівня цукру в крові
- погіршення пам'яті, депресія, тривога, сплутаність свідомості, нездатність заснути або утримати сон
- порушення координації та рівноваги
- труднощі з концентрацією, зміна психічного або тривожного стану, забудькуватість
- запаморочення, сенсорні розлади, відчуття поколювання, тремор, розлади смаку
- часткова втрата зору, порушення зору, двоїння в очах, сухість або біль в очах
- глухота, дзвін у вухах, біль у вухах
- тромб у легенях або ногах, високий кров'яний тиск
- пневмонія, задишка, бронхіт, кашель, синусит
- біль у животі або шлунку, розлад шлунку/печія, утруднене ковтання
- сухість шкіри, свербіж
- ушкодження м'язів, м'язова слабкість, біль у м'язах
- біль у суглобах, біль у спині
- часте сечовипускання, труднощі з утриманням сечі
- лихоманка, грипоподібні симптоми, біль, погане самопочуття, застуда або грип
- затримка рідини, набряки ніг
- підвищення рівня печінкових ферментів
- схуднення, збільшення ваги
- радіаційне ураження

*Dr. J. P. P. P. P. P.*

*Вей*

**Нечасті побічні реакції (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 100 осіб):**

- інфекції головного мозку (герпетиформний менінгіт), включаючи летальні випадки
- нова або реактивація цитомегаловірусної інфекції
- реактивація інфекції гепатиту В
- вторинні новоутворення, включаючи лейкемію
- зниження кількості клітин крові (панцитопенія, анемія, лейкопенія)
- червоні плями під шкірою
- нецукровий діабет (симптоми включають часте сечовипускання та відчуття спраги), низький рівень калію в крові
- перепади настрою, галюцинації
- частковий параліч, зміна сприйняття запахів
- порушення слуху, інфекція середнього вуха
- серцебиття (коли відчувається серцебиття), припливи
- здуття живота, труднощі з контролем випорожнення, геморої, сухість у роті
- гепатит та ураження печінки (включаючи печінкову недостатність із летальним наслідком), холестази, підвищення білірубіну
- пухирі на тілі або в роті, лущення шкіри, висипання на шкірі, хворобливе почервоніння шкіри, сильний висип з набряком шкіри (включаючи руки та ноги)
- підвищена чутливість до сонячного світла, кропив'янка, підвищене потовиділення, зміна кольору шкіри
- утруднення сечовипускання
- вагінальна кровотеча, подразнення піхви, відсутність або рясні менструації, біль у грудях, сексуальне безсилля
- озноб, набряк обличчя, зміна кольору язика, спрага, захворювання зубів

**Повідомлення про побічні реакції**

У разі настання будь-яких побічних реакцій слід повідомити лікаря, фармацевта або медсестру, включаючи будь-які можливі побічні реакції, що не зазначені в цьому листку-вкладиші. Про побічні реакції можна повідомляти безпосередньо до національної системи повідомлення Відділ моніторингу побічних реакцій лікарських засобів Управління реєстрації лікарських засобів, медичних виробів та біоцидних препаратів,

Ал. Єрозолімське, 181С, PL-02 222 Варшава

Тел.: + 48 22 49 21 301, Факс: + 48 22 49 21 309

Веб-сайт: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Завдяки повідомленню про побічні ефекти можна допомогти отримати більше інформації про безпеку препарату.

**5. Як зберігати лікарський засіб Темозоломід Аккорд**

Лікарський засіб слід зберігати у недоступному для дітей місці. Рекомендується

*Д. І. Галомесика*

*Дез*



зберігати лікарський засіб у закритій шафі. Випадкове проковтування капсул може призвести до смерті дитини. Не використовувати цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці та картонній коробці. Термін придатності означає останній день місяця.

#### Флакон

Зберігати при температурі не вище 25°C.

Зберігати в оригінальній упаковці.

Тримати флакон щільно закритим для захисту від вологи.

#### Саше

Зберігати при температурі не вище 25°C.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

Слід повідомити фармацевта, якщо пацієнт помітив будь-які зміни у зовнішньому вигляді капсул.

Лікарські засоби не можна викидати у стічні води чи побутові відходи. Слід запитати фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які більше не використовуються. Така поведінка допоможе захистити довкілля.

## 6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Темозоломід Аккорд

- Діюча речовина лікарського засобу – темозоломід.

*Темозоломід Аккорд 5 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 5 мг темозоломід.

*Темозоломід Аккорд 20 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 20 мг темозоломід.

*Темозоломід Аккорд 100 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 100 мг темозоломід.

*Темозоломід Аккорд 140 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 140 мг темозоломід.

*Темозоломід Аккорд 180 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 180 мг темозоломід.

*Темозоломід Аккорд 250 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 250 мг темозоломід.

- Інші складові лікарського засобу:

Вміст капсули:

лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят тип А, кислота винна, кислота стеаринова.

Оболонка капсули:

*Темозоломід Аккорд 5 мг* тверді капсули: желатин, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), індигокармін (E132), вода очищена.

*Темозоломід Аккорд 20 мг* тверді капсули: желатин, титану діоксид (E171), заліза

*Dr. I. Golovchenko*

*Вей*<sup>9</sup>

жовтий оксид (E172), вода очищена.

*Темозоломід Аккорд 100 мг тверді капсули:* желатин, титану діоксид (E171), заліза оксид червоний (E172), вода очищена.

*Темозоломід Аккорд 140 мг тверді капсули:* желатин, титану діоксид (E171), індигокармін (E132), вода очищена.

*Темозоломід Аккорд 180 мг тверді капсули:* желатин, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172), вода очищена.

*Темозоломід Аккорд 250 мг тверді капсули:* желатин, титану діоксид (E171), вода очищена.

Чорнило, що використовується для нанесення надпису, містить: шелак, пропіленгліколь, заліза оксид чорний (E172) і калію гідроксид.

### **Як виглядає Темозоломід Аккорд та вміст упаковки**

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 5 мг тверді капсули мають білий корпус, зелену кришечку та напис «TMZ» на кришці та «5», надрукований чорним чорнилом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 20 мг тверді капсули мають білий корпус, жовту кришечку та напис «TMZ» на кришці та «20», надрукований чорним чорнилом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 100 мг тверді капсули мають білий корпус, рожеву кришечку та напис «TMZ» на кришці та «100», надрукований чорним чорнилом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 140 мг тверді капсули мають білий корпус, синю кришечку та напис «TMZ» на кришці та «140», надрукований чорним чорнилом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 180 мг тверді капсули мають білий корпус, темно-бордову кришку та напис «TMZ» на кришці та «180», надрукований чорним чорнилом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 250 мг тверді капсули мають білий корпус, білу кришечку та напис «TMZ» на кришці та «250», надрукований чорним чорнилом.

Тверді капсули упаковані у флакони з бурштинового скла по 5 або 20 капсул. Кожна пачка містить один флакон.

Тверді капсули упаковані окремо в саше, кожен саше містить 1 капсулу.

Кожна пачка містить 5 або 20 саше.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

### **Відповідальний суб'єкт та виробник:**

**Відповідальний суб'єкт**

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н, Едіфісі Ест 6 поверх,  
08039 Барселона, Іспанія

### **Виробник**

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.

*Dr. J. Stojanowski*

*Bez*

вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце, Польща

**Дата останньої редакції листка-вкладиша: 03/2022**

**Інші джерела інформації**

Докладна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів:

<http://www.ema.europa.eu/>.

(6016192) Дата: 29.03.22

*Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною*

## АККОРД

Листок-вкладиш: інформація для пацієнта

Темозоломід Аккорд 5 мг тверді капсули  
 Темозоломід Аккорд 20 мг тверді капсули  
 Темозоломід Аккорд 100 мг тверді капсули  
 Темозоломід Аккорд 140 мг тверді капсули  
 Темозоломід Аккорд 180 мг тверді капсули  
 Темозоломід Аккорд 250 мг тверді капсули  
 темозоломід

**Слід уважно ознайомитися з текстом цього листка-вкладиша, оскільки він містить важливу для пацієнта інформацію**

- Слід зберігати цей листок-вкладиш, щоб за потреби можна було прочитати його ще раз.
- У разі виникнення будь-яких запитань слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри.
- Цей лікарський засіб призначений для конкретної особи. Його не слід передавати іншим. Лікарський засіб може зашкодити іншій особі, навіть якщо симптоми її хвороби такі самі.
- Якщо у пацієнта виникли будь-які побічні реакції, слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри, включаючи будь-які побічні реакції, що не зазначені в цьому листку-вкладиші. Дивіться пункт 4.

### **Зміст листка-вкладиша**

1. Що таке Темозоломід Аккорд і для чого він використовується
2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Темозоломід Аккорд
3. Як застосовувати Темозоломід Аккорд
4. Можливі побічні реакції
5. Як зберігати Темозоломід Аккорд
6. Вміст упаковки та інша інформація

### **1. Що таке Темозоломід Аккорд і для чого він використовується**

Темозоломід є протипухлинним препаратом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд у формі капсул застосовується у лікуванні деяких типів пухлин головного мозку:

- у дорослих, у яких нещодавно діагностовано певний тип пухлини головного мозку (мультиформна гліобластома). Темозоломід спочатку використовується разом із променевою терапією (фаза комбінованої терапії), а потім використовується окремо (фаза монотерапії).
- у дітей віком від 3-х років і дорослих пацієнтів зі специфічними формами пухлин головного мозку (наприклад, мультиформна гліобластома або анапластична астроцитома), якщо пухлина відновлюється або якщо пухлина поширилася після стандартного лікування.

*Dr. I. Stokovskiy*

*Вей*

## 2. Що потрібно знати, перш ніж приймати Темозоломід Аккорд

### Коли не можна застосовувати Темозоломід Аккорд

- якщо у пацієнта алергія на темозоломід або будь-яку іншу складову цього лікарського засобу (перераховані у пункті 6)
- якщо у пацієнта були алергічні реакції після застосування іншого протипухлинного лікарського засобу під назвою дакарбазин. Симптоми алергічної реакції включають свербіж, утруднене дихання або хрипи, набряк обличчя, губ, язика або горла.
- якщо у пацієнта знижена кількість клітин крові, таких як лейкоцити та тромбоцити. Ці кров'яні клітини важливі для боротьби з інфекцією та для правильного згортання крові. Лікар, який призначає лікування, проведе дослідження, щоб переконатися, що у пацієнта достатньо цих клітин крові перед початком лікування.

### Попередження та запобіжні заходи

Перед початком застосування лікарського засобу Темозоломід Аккорд слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри, оскільки кожен пацієнт знаходиться під ретельним наглядом щодо виявлення тяжкої форми запалення легень, яка називається *Pneumocystis jirovecii pneumonia* (англ. *Pneumocystis jirovecii pneumonia* – PCP). Якщо у пацієнта нещодавно діагностована мультиформна гліобластома, він може лікуватися темозоломідом протягом 42 днів у поєднанні з променевою терапією. У цьому випадку лікар також призначить лікарські засоби для профілактики цього типу запалення легень (PCP).

- Якщо у пацієнта будь-коли була або може бути інфекція, спричинена вірусом гепатиту В. Це необхідно, оскільки Темозоломід Аккорд може викликати реактивацію інфекції гепатиту В, що в деяких випадках може призвести до смерті. Перед початком лікування пацієнти будуть ретельно оглянуті лікарем на наявність симптомів цієї інфекції.
- Якщо у пацієнта анемія, мала кількість клітин крові (таких як лейкоцити та тромбоцити) або проблеми зі згортанням крові до початку лікування, або вони розвиваються під час лікування. Лікар може вирішити зменшити дозу або припинити лікування, або призначити інше лікування. Лікар вирішить, чи потрібні будь-які зміни в лікуванні. У деяких випадках може виникнути необхідність припинити лікування темозоломідом. Під час лікування часто проводимуться аналізи крові, щоб контролювати стан пацієнта. Якщо у пацієнта підвищилася температура або з'явилися симптоми інфекції, слід негайно звернутися до лікаря.
- У пацієнта ризик інших змін клітин крові, включаючи лейкемію, є низьким.
- Якщо у пацієнта нудота або блювання, які є дуже поширеними побічними реакціями темозоломїду (дивіться пункт 4). Якщо блювання виникає часто до або під час лікування, слід звернутися до лікаря, який призначить лікарський засіб для запобігання або контролю блювання та порадить пацієнту

*І.Т. Галочко*

*Вез*

найкращий час для прийому лікарського засобу, поки блювання не припиниться. Якщо у пацієнта після прийому ліків спостерігається блювання, не слід приймати другу дозу в той самий день.

- Якщо у пацієнта піднялася температура або з'явилися інші симптоми інфекції, слід негайно звернутися до лікаря.
- Якщо пацієнту більше 70 років. Люди похилого віку більш схильні до інфекцій, частіше мають синці або кровотечі.
- Якщо у пацієнта є проблеми з печінкою або нирками, оскільки доза темозоломідуможе потребувати коригування.

### **Діти та підлітки**

Не призначати лікарський засіб дітям до 3-х років, оскільки він не пройшов відповідне дослідження. Кількість даних щодо пацієнтів віком від 3-х років, які отримували Темозоломід Аккорд, обмежена.

### **Темозоломід Аккорд та інші лікарські засоби**

Слід повідомити лікаря або фармацевта про всі лікарські засоби, які пацієнт приймає, нещодавно приймав або які планує приймати.

### **Вагітність, годування груддю та фертильність**

Якщо пацієнтка вагітна або годує груддю, вважає, що може бути вагітна, або планує завагітніти, слід звернутися за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати цей лікарський засіб. Темозоломід Аккорд не можна застосовувати під час вагітності, якщо це не рекомендовано лікарем, який призначає лікування. Під час лікування лікарським засобом Темозоломід Аккорд і протягом принаймні 6-ти місяців після припинення лікування жінки, які можуть завагітніти, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції.

Під час лікування лікарським засобом Темозоломід Аккорд не можна годувати груддю.

### **Чоловіча фертильність**

Темозоломід Аккорд може спричинити постійне безпліддя. Чоловіки, які отримують Темозоломід Аккорд, повинні використовувати ефективну контрацепцію та не повинні планувати зачаття дитини під час лікування та протягом принаймні 3-х місяців після припинення лікування. Перед початком лікування пацієнту рекомендується проконсультуватися з лікарем щодо збереження сперми.

Слід звернутися за порадою до лікаря або фармацевта, перш ніж приймати будь-який лікарський засіб.

### **Керування транспортними засобами та механізмами**

Під час прийому темозоломідуможе спостерігатися втома або сонливість. У такому випадку не слід керувати автомобілем, працювати з механізмами та їздити на велосипеді, доки дію цього лікарського засобу на конкретний організм не буде вивчено (дивитися пункт 4).

*Д. І. Павловська*

*Без* 3

**Темозоломід Аккорд містить лактозу**

Капсули містять лактозу (різновид цукру). Якщо будь-коли лікар повідомляв пацієнту, що у нього непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

**Темозоломід Аккорд містить натрій**

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на капсулу, тобто практично не містить натрію.

**3. Як застосовувати Темозоломід Аккорд**

Цей лікарський засіб завжди слід використовувати точно так, як призначив лікар. У разі будь-яких запитань слід звернутися до лікаря або фармацевта.

Як відкрити саше

Щоб відкрити саше, потрібно його зігнути та розірвати по лінії згину в кутку саше, де є виїмка.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд повинен призначати тільки лікар, який має досвід лікування пухлин головного мозку.

Дозування та тривалість лікування

Лікар, який призначає лікування, визначить пацієнту відповідну дозу лікарського засобу. Доза залежить від розміру тіла (зросту та ваги), залежно від того, чи проходив пацієнт раніше хіміотерапію. Лікар може призначити інші лікарські засоби до та/або після прийому темозоломіду, щоб уникнути або контролювати блювання.

Призначену дозу Темозоломід Аккорд слід приймати один раз на день. Лікарський засіб слід приймати натщесерце; наприклад, принаймні за годину до запланованого сніданку. Прокотнути капсулу (капсули) цілком, запиваючи склянкою води. Не відкривати, не роздавлювати і не жувати капсули.

Якщо капсула пошкоджена, уникати контакту порошку, що міститься в капсулі, зі шкірою, очима або носом. Уникати вдихання порошку. Якщо порошок випадково потрапив в очі або ніс, промити це місце водою.

**Якщо пацієнт приймає Темозоломід Аккорд у поєднанні з променевою терапією (вперше діагностовані пацієнти):**

Під час променевої терапії лікар розпочне прийом темозоломіду в дозі 75 мг/м<sup>2</sup> площі тіла, а щоденна доза, яку пацієнт прийматиме, залежатиме від його зросту та ваги. Пацієнт прийматиме цю дозу щодня протягом 42-х днів (до 49 днів) разом із променевою терапією. Враховуючи результати аналізів крові та переносимість темозоломіду пацієнтом, лікування темозоломідом може бути відкладено або припинено.

Після завершення променевої терапії робиться 4-тижнева перерва в лікуванні для

*Dr. J. Tomaszewski*

*Dr. J.*

відновлення організму пацієнта.

Пацієнт може отримати до 6 циклів лікування, кожен цикл триває 28 днів. Пацієнт прийме нову дозу темозоломід у спочатку 150 мг/м<sup>2</sup> площі тіла один раз на день протягом перших п'яти днів циклу («дні застосування лікарського засобу»), після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у. Загалом це забезпечує 28-денний цикл лікування. Після 28-го дня розпочинається новий цикл лікування. Пацієнт відновить лікування один раз на добу протягом перших п'яти днів, після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у. Залежно від результатів досліджень крові та переносимості пацієнтом темозоломід у протягом кожного циклу доза препарату може бути змінена, відкладена або припинена.

**Якщо пацієнт приймає лише лікарський засіб Темозоломід Аккорд (без променевої терапії):**

Цикл лікування лікарським засобом Темозоломід Аккорд триває 28 днів. Пацієнт прийматиме капсули один раз на день протягом перших п'яти днів циклу («дні застосування лікарського засобу»), після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у. Загалом це забезпечує 28-денний цикл лікування. Після 28-го дня розпочинається новий цикл лікування. Пацієнт відновить лікування один раз на добу протягом перших п'яти днів, після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у.

Перед кожним новим циклом лікування будуть проводитися дослідження крові, щоб визначити, чи потрібно коригувати дозу темозоломід у.

Якщо пацієнт не отримував попередньої хіміотерапії, перша доза темозоломід у становитиме 200 мг/м<sup>2</sup> площі тіла один раз на день протягом перших п'яти днів («дні застосування лікарського засобу»), після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у. Якщо пацієнт отримував хіміотерапію, перша доза темозоломід у становитиме 150 мг/м<sup>2</sup> площі тіла один раз на день протягом перших п'яти днів («дні застосування лікарського засобу»), після чого настане 23-денна перерва у застосуванні темозоломід у.

Залежно від результатів досліджень крові лікар може скоригувати дозу для наступного циклу. Перед початком кожного нового циклу пацієнт повинен переконатися, що він чітко розуміє, скільки капсул і яку дозу приймати щодня, а також як довго слід приймати визначену дозу.

**Стосується всіх пацієнтів**

Темозоломід випускається в капсулах різної концентрації (концентрація препарату в мг вказана на упаковці). Капсули різної концентрації мають різний колір кришки. Залежно від того, яку дозу темозоломід у призначив лікар, під час циклу лікування кожного дня застосування лікарського засобу пацієнт може приймати кілька капсул.

- Пацієнт повинен бути впевнений, що він розуміє, скільки капсул кожної концентрації йому потрібно прийняти. Слід попросити лікаря або фармацевта записати кількість капсул кожної концентрації (включаючи колір), які пацієнт повинен приймати щодня, коли приймає лікарський засіб.

*Dr. J. Golovachovska*





- Пацієнт повинен бути впевнений, що він точно знає, які дні є днями застосування лікарського засобу.
- Перед початком кожного нового циклу лікар, який призначає препарат, повинен повторно надати пацієнту інструкції щодо дозування.
- Іноді доза або кількість і тип капсул, які пацієнт повинен прийняти, можуть відрізнятися під час останнього циклу.
- Якщо після повернення додому пацієнт стверджує, що не впевнений, як прийняти правильну дозу, слід звернутися до лікаря перед початком наступного курсу лікування.
- Помилки в застосуванні лікарського засобу можуть мати серйозні наслідки для здоров'я пацієнта.

**Якщо прийнято більшу дозу лікарського засобу Темозоломід Аккорд, аніж призначено**

Якщо пацієнт випадково прийняв більше капсул, ніж було призначено лікарем, слід негайно звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри.

**Якщо забули прийняти лікарський засіб Темозоломід Аккорд**

Пропущену дозу лікарського засобу слід прийняти якомога швидше протягом того ж дня. Якщо пройшов цілий день, слід звернутися до лікаря. Не приймати подвійну дозу, щоб компенсувати пропущену дозу, якщо це спеціально не вказано лікарем.

У разі виникнення додаткових запитань щодо застосування цього лікарського засобу, слід звернутися до лікаря, фармацевта або медсестри.

**4. Можливі побічні реакції**

Як і всі лікарські засоби, цей препарат може викликати побічні реакції, хоча вони виникають не в усіх.

У пацієнтів, які приймають темозоломід у поєднанні з променевою терапією, можуть виникати інші побічні реакції, ніж ті, які лікуються лише темозоломідом.

Слід негайно звернутися до лікаря, якщо спостерігається будь-який із наведених нижче симптомів:

- тяжка алергічна реакція (гіперчутливість) (висип, може бути свербіж; хрипи або інші проблеми з диханням)
- неконтрольована кровотеча,
- судоми (конвульсії),
- лихоманка,
- озноб,
- сильні, постійні головні болі.

Лікування темозоломідом може призвести до зменшення кількості певних клітин крові. Це може спричинити збільшення синців або кровотеч, анемію (зменшення кількості еритроцитів), лихоманку та/або зниження стійкості до інфекції.

*Dr. J. J. ...*

*Dr. J. J. ...*

Зниження кількості клітин крові зазвичай короткочасне, але в деяких випадках воно може бути тривалим і призвести до тяжкої форми анемії (анапластична анемія). Лікар, який призначає лікування, порекомендує регулярний контроль крові, щоб виявити будь-які зміни, і вирішить, чи потрібне якоесь спеціальне лікування. У деяких випадках дозу темозоломіду, яку пацієнт отримує, буде зменшено або лікування припинено.

Інші повідомлені побічні реакції перелічені нижче:

**Дуже частими побічними реакціями (можуть спостерігатися більше ніж у 1 з 10 осіб) є:**

- втрата апетиту, утруднення мовлення, головний біль
- блювання, нудота, діарея, запор
- висип, випадіння волосся
- втома

**Часті побічні реакції (можуть виникати не більше ніж у 1 з 10 осіб):**

- інфекції, інфекції ротової порожнини, ранові інфекції
- зниження кількості клітин крові (нейтропенія, лімфопенія, тромбоцитопенія)
- алергічна реакція
- підвищення рівня цукру в крові
- погіршення пам'яті, депресія, тривога, сплутаність свідомості, нездатність заснути або утримати сон
- порушення координації та рівноваги
- труднощі з концентрацією, зміна психічного або тривожного стану, забудькуватість
- запаморочення, сенсорні розлади, відчуття поколювання, тремор, розлади смаку
- часткова втрата зору, порушення зору, двоїння в очах, сухість або біль в очах
- глухота, дзвін у вухах, біль у вухах
- тромб у легенях або ногах, високий кров'яний тиск
- пневмонія, задишка, бронхіт, кашель, синусит
- біль у животі або шлунку, розлад шлунку/печія, утруднене ковтання
- сухість шкіри, свербіж
- ушкодження м'язів, м'язова слабкість, біль у м'язах
- біль у суглобах, біль у спині
- часте сечовипускання, труднощі з утриманням сечі
- лихоманка, грипоподібні симптоми, біль, погане самопочуття, застуда або грип
- затримка рідини, набряки ніг
- підвищення рівня печінкових ферментів
- схуднення, збільшення ваги
- радіаційне ураження

*Д. І. Головошевська*

*Везу*

**Нечасті побічні реакції (можуть спостерігатися не більше ніж у 1 із 100 осіб):**

- інфекції головного мозку (герпетичний менингіт), включаючи летальні випадки
- нова або реактивація цитомегаловірусної інфекції
- реактивація інфекції гепатиту В
- вторинні новоутворення, включаючи лейкемію
- зниження кількості клітин крові (панцитопенія, анемія, лейкопенія)
- червоні плями під шкірою
- нецукровий діабет (симптоми включають часте сечовипускання та відчуття спраги), низький рівень калію в крові
- перепади настрою, галюцинації
- частковий параліч, зміна сприйняття запахів
- порушення слуху, інфекція середнього вуха
- серцебиття (коли відчувається серцебиття), припливи
- здуття живота, труднощі з контролем випорожнення, геморої, сухість у роті
- гепатит та ураження печінки (включаючи печінкову недостатність із летальним наслідком), холестаза, підвищення білірубіну
- пухирі на тілі або в роті, лущення шкіри, висипання на шкірі, хворобливе почервоніння шкіри, сильний висип з набряком шкіри (включаючи руки та ноги)
- підвищена чутливість до сонячного світла, кропив'янка, підвищене потовиділення, зміна кольору шкіри
- утруднення сечовипускання
- вагінальна кровотеча, подразнення піхви, відсутність або рясні менструації, біль у грудях, сексуальне безсилля
- озноб, набряк обличчя, зміна кольору язика, спрага, захворювання зубів

**Повідомлення про побічні реакції**

У разі настання будь-яких побічних реакцій слід повідомити лікаря, фармацевта або медсестру, включаючи будь-які можливі побічні реакції, що не зазначені в цьому листку-вкладиші. Про побічні реакції можна повідомляти безпосередньо до національної системи повідомлення, наведену в Додаток V\*.

Завдяки повідомленню про побічні ефекти можна допомогти отримати більше інформації про безпеку препарату.

**5. Як зберігати лікарський засіб Темозоломід Аккорд**

Лікарський засіб слід зберігати у недоступному для дітей місці. Рекомендується зберігати лікарський засіб у закритій шафі. Випадкове проковтування капсул може призвести до смерті дитини. Не використовувати цей лікарський засіб після закінчення терміну придатності, зазначеного на етикетці та картонній коробці. Термін придатності означає останній день місяця.

*Dr. I. Golovetska*

*8*

Флакон

Зберігати при температурі не вище 25°C.

Зберігати в оригінальній упаковці.

Тримати флакон щільно закритим для захисту від вологи.

Саше

Зберігати при температурі не вище 25°C.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

Слід повідомити фармацевта, якщо пацієнт помітив будь-які зміни у зовнішньому вигляді капсул.

Лікарські засоби не можна викидати у стічні води чи побутові відходи. Слід запитати фармацевта, як утилізувати лікарські засоби, які більше не використовуються. Така поведінка допоможе захистити довкілля.

## 6. Вміст упаковки та інша інформація

Що містить Темозоломід Аккорд

- Діюча речовина лікарського засобу – темозоломід.

*Темозоломід Аккорд 5 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 5 мг темозоломіду.

*Темозоломід Аккорд 20 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 20 мг темозоломіду.

*Темозоломід Аккорд 100 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 100 мг темозоломіду.

*Темозоломід Аккорд 140 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 140 мг темозоломіду.

*Темозоломід Аккорд 180 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 180 мг темозоломіду.

*Темозоломід Аккорд 250 мг* тверді капсули: кожна капсула містить 250 мг темозоломіду.

- Інші складові лікарського засобу:

Вміст капсули:

лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят тип А, кислота винна, кислота стеаринова.

Оболонка капсули:

*Темозоломід Аккорд 5 мг тверді капсули:* желатин, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), індигокармін (E132), вода очищена.

*Темозоломід Аккорд 20 мг тверді капсули:* желатин, титану діоксид (E171), заліза жовтий оксид (E172), вода очищена.

*Темозоломід Аккорд 100 мг тверді капсули:* желатин, титану діоксид (E171), заліза оксид червоний (E172), вода очищена.

*Темозоломід Аккорд 140 мг тверді капсули:* желатин, титану діоксид (E171), індигокармін (E132), вода очищена.

*Dr. J. F. ...*

*Bez*<sub>9</sub>

*Темозоломід Аккорд 180 мг тверді капсули:* желатин, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172), вода очищена.

*Темозоломід Аккорд 250 мг тверді капсули:* желатин, титану діоксид (E171), вода очищена.

Чорнило, що використовується для нанесення надпису, містить: шелак, пропіленгліколь, заліза оксид чорний (E172) і калію гідроксид.

### **Як виглядає Темозоломід Аккорд та вміст упаковки**

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 5 мг тверді капсули мають білий корпус, зелену кришечку та напис «TMZ» на кришці та «5», надрукований чорним чорнилом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 20 мг тверді капсули мають білий корпус, жовту кришечку та напис «TMZ» на кришці та «20», надрукований чорним чорнилом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 100 мг тверді капсули мають білий корпус, рожеву кришечку та напис «TMZ» на кришці та «100», надрукований чорним чорнилом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 140 мг тверді капсули мають білий корпус, синю кришечку та напис «TMZ» на кришці та «140», надрукований чорним чорнилом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 180 мг тверді капсули мають білий корпус, темно-бордову кришечку та напис «TMZ» на кришці та «180», надрукований чорним чорнилом.

Лікарський засіб Темозоломід Аккорд 250 мг тверді капсули мають білий корпус, білу кришечку та напис «TMZ» на кришці та «250», надрукований чорним чорнилом.

Тверді капсули упаковані у флакони з бурштинового скла по 5 або 20 капсул.

Кожна пачка містить один флакон.

Тверді капсули упаковані окремо в саше, кожен саше містить 1 капсулу.

Кожна пачка містить 5 або 20 саше.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

### **Відповідальний суб'єкт та виробник:**

#### **Відповідальний суб'єкт**

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н, Едіфісі Ест 6 поверх,  
08039 Барселона, Іспанія

#### **Виробники**

Аккорд Хелскеа Полска Сп. з о.о.

вул. Лутомерска 50, 95-200 Паб'яніце, Польща

Аккорд Хелскеа Б.В.

м. Утрехт, вул. Вінхонтлаан 200 3526 КВ, Нідерланди

*Dr. J. Golonowski*

*Beuz*<sup>10</sup>

**Дата останньої редакції листка-вкладиша:**

**Інші джерела інформації**

Докладна інформація про цей лікарський засіб доступна на сайті Європейського агентства з лікарських засобів:

<http://www.ema.europa.eu/>.

*Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною*



*Dr. J. Golomyzka*

**ДОДАТОК І**  
**КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

1  
*Д. І. Головатська*



## 1. НАЗВА ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

Темозоломід Аккорд 5 мг тверді капсули  
Темозоломід Аккорд 20 мг тверді капсули  
Темозоломід Аккорд 100 мг тверді капсули  
Темозоломід Аккорд 140 мг тверді капсули  
Темозоломід Аккорд 180 мг тверді капсули  
Темозоломід Аккорд 250 мг тверді капсули

## 2. ЯКІСНИЙ ТА КІЛЬКІСНИЙ СКЛАД

Кожна тверда капсула містить 5 мг темозоломіду.

Допоміжні речовини з відомою дією: кожна тверда капсула містить 168 мг лактози безводної.

Кожна тверда капсула містить 20 мг темозоломіду.

Допоміжні речовини з відомою дією: кожна тверда капсула містить 14,6 мг лактози безводної.

Кожна тверда капсула містить 100 мг темозоломіду.

Допоміжні речовини з відомою дією: кожна тверда капсула містить 73 мг лактози безводної.

Кожна тверда капсула містить 140 мг темозоломіду.

Допоміжні речовини з відомою дією: кожна тверда капсула містить 102,2 мг лактози безводної.

Кожна тверда капсула містить 180 мг темозоломіду.

Допоміжні речовини з відомою дією: кожна тверда капсула містить 131,4 мг лактози безводної.

Кожна тверда капсула містить 250 мг темозоломіду.

Допоміжні речовини з відомою дією: кожна тверда капсула містить 182,5 мг лактози безводної.

Повний перелік допоміжних речовин див. у пункті 6.1.



### 3. ФАРМАЦЕВТИЧНА ФОРМА

5 мг тверді капсули.

Тверді капсули по 5 мг являють собою зелено-білі тверді желатинові капсули з написом «TMZ» на кришечці та «5» на корпусі.

Довжина кожної капсули становить приблизно 15 мм.

20 мг тверді капсули.

Тверді капсули являють собою жовто-білі тверді желатинові капсули з написом «TMZ» на кришечці та «20» на корпусі.

Довжина кожної капсули становить приблизно 11 мм.

100 мг тверді капсули.

Тверді капсули являють собою рожево-білі тверді желатинові капсули з написом «TMZ» на кришечці та «100» на корпусі.

Довжина кожної капсули становить приблизно 15 мм.

140 мг тверді капсули.

Тверді капсули являють собою прозорі синьо-білі тверді желатинові капсули з написом «TMZ» на кришечці та «140» на корпусі.

Довжина кожної капсули становить приблизно 19 мм.

180 мг тверді капсули.

Тверді капсули являють собою бордово-червоно-білі тверді желатинові капсули з написом «TMZ» на кришечці та «180» на корпусі.

Довжина кожної капсули становить приблизно 19 мм.

250 мг тверді капсули.

Тверді капсули являють собою біло-білі тверді желатинові капсули з написом «TMZ» на кришечці та «250» на корпусі.

Довжина кожної капсули становить приблизно 21 мм.

### 4. ДЕТАЛЬНІ КЛІНІЧНІ ДАНІ

#### 4.1. Показання до застосування

Темозоломід Аккорд показаний для лікування:

- у дорослих пацієнтів із вперше діагностованою мультиформною гліобластомою у поєднанні з променевою терапією (англ. *Radiotherapy* – RT), а у подальшому у монотерапії;
- у дітей віком від трьох років, підлітків та дорослих пацієнтів із злоякісною гліобластомою, такою як мультиформна гліобластома або анапластична астроцитома, що рецидивує або прогресує після стандартного лікування.

## 4.2. Дозування та спосіб застосування

Темозоломід Аккорд повинен призначати лише лікар з досвідом в онкологічному лікуванні пухлин головного мозку.

Можна застосовувати протиблювотну терапію (див. пункт 4.4.).

### Дозування

#### Дорослі з нещодавно діагностованою мультиформною гліобластомою

Темозоломід Аккорд застосовують у поєднанні з цільовою променевою терапією (період комбінованого лікування), у подальшому до 6 циклів тільки темозоломиду (ТМЗ) (період монотерапії).

#### *Період комбінованого лікування*

ТМЗ застосовують перорально в дозі 75 мг/м<sup>2</sup> площі тіла щодня протягом 42-х днів у поєднанні з цільовою променевою терапією (подання 60 Гр в 30-ти дозах). Зниження дози не рекомендується, але на основі щотижневої оцінки гематологічної та негематологічної токсичності наступну дозу ТМЗ відкладають або припиняють. Дозу ТМЗ можна продовжувати протягом 42-х днів під час періоду комбінованого лікування (до 49 днів), якщо виконуються всі такі умови:

- абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів (англ. *Absolute Neutrophil Count* - ANC)  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$
- кількість тромбоцитів  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$
- негематологічна токсичність згідно з СТС (загальні критерії токсичності) (англ. *Common Toxicity Criteria* – СТС)  $\leq$  ступеня 1 (за винятком алопеції, нудоти та блювання).

Під час лікування щотижня слід проводити загальний аналіз крові. Під час комбінованого лікування прийом ТМЗ слід тимчасово припинити або остаточно припинити відповідно до критеріїв гематологічної та негематологічної токсичності, наведених у Таблиці 1.

<i>Таблиця 1. Перерва або припинення прийому ТМЗ під час комбінованого лікування шляхом променевої терапії та ТМЗ</i>		
<b>Токсичність</b>	<b>ТМЗ перерва<sup>а</sup></b>	<b>ТМЗ припинення</b>
Абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів	$\geq 0,5$ і $< 1,5 \times 10^9/\text{л}$	$< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
Кількість тромбоцитів	$\geq 10$ і $< 100 \times 10^9/\text{л}$	$< 10 \times 10^9/\text{л}$
Гематологічна токсичність згідно з СТС	СТС Ступінь 2.	СТС Ступінь 3.

(за винятком алопеції, нудоти та блювання)		або 4.
<sup>a</sup> Комбіноване лікування ТМЗ можна продовжувати, якщо виконуються всі такі умови: абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ; кількість тромбоцитів $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ ; СТС негематологічна токсичність $\leq$ ступеня 1. (за винятком алопеції, нудоти та блювання).		

### Період монотерапії

Через чотири тижні після завершення комбінованого лікування ТМЗ з променевою терапією розпочинають монотерапію ТМЗ тривалістю до 6-ти циклів. У першому циклі монотерапії призначають дозу  $150 \text{ мг}/\text{м}^2$  площі тіла один раз на добу протягом 5 днів, після чого настане 23-денна перерва у лікуванні. На початку циклу 2 дозу збільшують до  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  площі тіла, якщо негематологічна токсичність згідно з СТС протягом циклу 1 була  $\leq$  ступеня 2 (за винятком алопеції, нудоти та блювання), абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$  і кількість тромбоцитів  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ . Якщо доза не була збільшена в циклі 2, дозу не слід збільшувати в наступних циклах. Після збільшення до  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  площі тіла щоденно, доза застосовується протягом перших 5 послідовних днів кожного наступного циклу, якщо відсутні токсичні ефекти. Протягом періоду монотерапії дозу слід зменшити або припинити відповідно до вказівок у таблицях 2 і 3.

Під час лікування загальний аналіз крові слід проводити на 22-й день циклу (21 день після першої дози ТМЗ). Слід зменшити дозу ТМЗ або припинити застосування відповідно до даних у таблиці 3.

Таблиця 2. Рівні доз ТМЗ у періоді монотерапії

Рівень дози	Доза ТМЗ ( $\text{мг}/\text{м}^2$ площі тіла/добу)	Примітки
-1	100	Зменшення через попередню токсичність
0	150	Доза протягом циклу 1
1	200	Доза протягом циклу 2-6, якщо немає токсичності

Таблиця 3. Зниження дози або припинення прийому ТМЗ у період монотерапії

Токсичність	Зменшення дози ТМЗ на рівень 1 <sup>a</sup>	Припинення прийому ТМЗ
Абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів	<1,0 x 10 <sup>9</sup> /л	див. примітку b
Кількість тромбоцитів	<50 x 10 <sup>9</sup> /л	див. примітку b
Гематологічна токсичність згідно з СТС (за винятком алопеції, нудоти та блювання)	Ступінь 3 згідно зі СТС	Ступінь 4 <sup>b</sup> згідно з СТС
<p><sup>a</sup>: Рівні дози ТМЗ наведені в Таблиці 2.</p> <p><sup>b</sup>: припинити прийом ТМЗ, якщо:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• рівень дози -1 (100 мг/м<sup>2</sup> площі тіла) все ще викликає неприйнятну токсичність</li> <li>• така сама негематологічна токсичність ступеня 3 виникає після зменшення дози (за винятком алопеції, нудоти та блювоти).</li> </ul>		

Дорослі пацієнти та діти віком від 3-х років із злоякісною гліомою у стані рецидиву або прогресування

Цикл лікування становить 28 днів. Пацієнтам, які раніше не отримували хіміотерапію ТМЗ, препарат призначають перорально в дозі 200 мг/м<sup>2</sup> площі тіла один раз на день протягом перших 5-ти днів, після чого настане 23-денна перерва у лікуванні (загалом 28 днів). Для пацієнтів, які раніше отримували хіміотерапію, початкова доза становить 150 мг/м<sup>2</sup> площі тіла один раз на добу і може бути збільшена до 200 мг/ м<sup>2</sup> площі тіла у другому циклі один раз на добу протягом 5-ти днів, якщо не виникає гематологічна токсичність (див. пункт 4.4).

Конкретні популяції

*Діти та підлітки*

У дітей віком від 3-х років ТМЗ застосовують лише при рецидиві або прогресуванні злоякісної гліоми. Досвід застосування цим дітям дуже обмежений (див. пункти 4.4 та 5.1). Безпека та ефективність темозоломіду у дітей віком до 3-х років не встановлені. Відсутність доступних даних.

*Пацієнти з порушеннями функції печінки або нирок*

Фармакокінетика ТМЗ була порівнянною у пацієнтів із нормальною функцією печінки та у пацієнтів із легким та помірним порушенням функції печінки. Немає даних щодо застосування ТМЗ пацієнтам із тяжкою печінковою

недостатністю (клас С за Чайлдом) або нирковою недостатністю. Виходячи з фармакокінетичних властивостей ТМЗ, навряд чи потрібне зниження дози для пацієнтів із тяжкою печінковою або нирковою недостатністю. Однак цим пацієнтам слід з обережністю застосовувати ТМЗ.

#### *Пацієнти похилого віку*

Аналіз фармакокінетичних даних популяції пацієнтів віком 19-78 років показує, що вік не впливає на кліренс ТМЗ. Однак пацієнти похилого віку (> 70 років) можуть мати підвищений ризик розвитку нейтропенії та тромбоцитопенії (див. пункт 4.4.).

#### Спосіб застосування

Темозоломід Аккорд слід приймати натщесерце.

Капсули слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води, їх не можна відкривати або розжовувати. Якщо після введення виникає блювання, другу дозу препарату не слід вводити в той самий день.

#### **4.3. Протипоказання**

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин, перелічених у пункті 6.1.

Підвищена чутливість до дакарбазину (DTIC).

Тяжка мієлосупресія (див. пункт 4.4.).

#### **4.4. Особливі попередження та застереження при застосуванні**

##### Опортуністичні інфекції та реактивація інфекцій

Під час лікування ТМЗ спостерігалися опортуністичні інфекції (такі як запалення легень, спричинене *Pneumocystis jirovecii*) та реактивація інфекцій (таких як гепатит В і цитомегаловірус) (див. пункт 4.8.).

##### Запалення легень, спричинене *Pneumocystis jirovecii*

У пілотному дослідженні щодо подовженої 42-денної схеми прийому було виявлено, що пацієнти, які отримували ТМЗ у поєднанні з променевою терапією, мали особливий ризик розвитку запалення легень, спричиненого *Pneumocystis jirovecii* (англ. *Pneumocystis carinii pneumonia* – PCP). Таким чином, заходи профілактики PCP необхідні для всіх пацієнтів, які отримують ТМЗ у поєднанні з променевою терапією протягом 42-х днів (максимум 49

днів) незалежно від кількості лімфоцитів. Якщо виникає лімфопенія, проводиться профілактика, доки рівень лімфопенії не стане  $\leq$  ступеня 1.

Частота захворюваності на РСР може бути вищою, якщо ТМЗ використовується за схемою подовженого прийому. Проте всі пацієнти, які отримують ТМЗ, повинні перебувати під ретельним наглядом щодо розвитку РСР, незалежно від застосовуваної схеми. Особливо це стосується пацієнтів, які приймають стероїди. Повідомлялося про випадки дихальної недостатності з летальним наслідком у пацієнтів, які приймали ТМЗ, особливо у комбінації з дексаметазоном або іншими стероїдами.

### Вірус запалення печінки типу В

Повідомлялося про запалення печінки внаслідок реактивації інфекції гепатиту В, що в деяких випадках призводило до смерті. Для пацієнтів з позитивними серологічними тестами на наявність вірусу гепатиту В (включаючи пацієнтів з активним гепатитом) перед початком лікування слід проконсультуватися зі спеціалістом із захворювань печінки. Пацієнти повинні перебувати під наглядом щодо стану здоров'я під час лікування.

### Гепатотоксичність

Повідомлялося про ураження печінки, включаючи печінкову недостатність із летальним наслідком, у пацієнтів, які отримували лікування ТМЗ (див. пункт 4.8). Перед початком лікування слід провести основні дослідження функції печінки. За наявності аномалій лікар повинен оцінити співвідношення користь/ризик перед початком лікування темозоломідом, включаючи ймовірність летального ураження печінки. Для пацієнтів, які проходять 42-денний цикл лікування, дослідження функції печінки слід повторити в середині циклу. Після кожного циклу лікування всім пацієнтам слід проводити дослідження функції печінки. У пацієнтів зі значним порушенням функції печінки лікар повинен оцінити користь/ризик продовження лікування. Ушкодження печінки може виникнути через кілька тижнів або більше після останнього курсу лікування темозоломідом.

### Герпетичний менінгіт

Після впровадження лікарського засобу на ринок у пацієнтів, які отримували темозоломід у поєднанні з променевою терапією, включно під час одночасного застосування стероїдів, виявлено випадки герпетичного менінгіту (включаючи летальні випадки).

### Злоякісні новоутворення

Повідомлялося про дуже рідкісні випадки мієлодиспластичного синдрому та

вторинних злоякісних новоутворень, включаючи мієлоїдний лейкоз (див. розділ пункт 4.8.).

#### Протиблювотне лікування:

Нудота та блювання дуже поширені при лікуванні ТМЗ.  
Протиблювотну терапію можна проводити до або після прийому ТМЗ.

#### Пацієнти з вперше діагностованою гліобластомою:

Профілактичне протиблювотне лікування рекомендується перед першою дозою ТМЗ у комбінованому лікуванні та настійно рекомендується під час монотерапії.

#### Пацієнти з рецидивною або прогресуючою злоякісною гліомою

Пацієнтам, у яких спостерігалось сильне блювання (3 або 4 ступеня) під час попередніх циклів лікування, може знадобитися протиблювотне лікування.

#### Лабораторні показники

У пацієнтів, які приймають темозоломід, може спостерігатися мієлосупресія, включаючи тривалу панцитопенію, яка може прогресувати до апластичної анемії, іноді з летальним наслідком. У деяких випадках оцінка ускладнюється одночасним прийомом препаратів, що застосовуються для лікування апластичної анемії, включаючи карбамазепін, фенітоїн і сульфаметоксазол/триметоприм. Перед прийомом дози повинні бути наявні такі параметри: ANC  $\geq 1,5 \times 10^9/\text{л}$  і кількість тромбоцитів  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ . На 22-й день (через 21 день після прийому першої дози лікарського засобу) або протягом 48 годин після цього слід проводити повний аналіз крові, а потім щотижня, доки ANC не стане  $> 1,5 \times 10^9/\text{л}$ , а тромбоцити  $> 100 \times 10^9/\text{л}$ . Якщо ANC падає  $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$  або тромбоцити  $< 50 \times 10^9/\text{л}$  під час будь-якого циклу хіміотерапії, дози слід зменшити на один рівень дози для наступного циклу (див. пункт 4.2). Рівні дозування включають  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  площі тіла,  $150 \text{ мг}/\text{м}^2$  площі тіла і  $200 \text{ мг}/\text{м}^2$  площі тіла. Найнижча рекомендована доза становить  $100 \text{ мг}/\text{м}^2$  площі тіла.

#### Діти та підлітки

Клінічного досвіду застосування ТМЗ дітям віком до 3-х років немає. Дані щодо дітей старшого віку та підлітків дуже обмежені (див. пункти 4.2 та 5.1).

#### Пацієнти похилого віку (> 70 років)

Пацієнти похилого віку мають підвищений ризик розвитку нейтропенії та тромбоцитопенії порівняно з молодшими пацієнтами. Тому слід бути особливо

обережними при застосуванні ТМЗ пацієнтам похилого віку.

#### Застосування у жінок

Жінки репродуктивного віку повинні використовувати ефективні методи контрацепції, щоб уникнути вагітності під час прийому темозоломиду, та протягом принаймні 6-ти місяців після припинення лікування.

#### Застосування у чоловіків

Чоловікам, які отримують терапію ТМЗ, слід рекомендувати не планувати дитину під час лікування та протягом принаймні 3-х місяців після закінчення лікування (див. пункт 4.6).

#### Лактоза

Цей лікарський засіб містить лактозу. Пацієнтам із рідкісними спадковими проблемами непереносимості галактози, повним дефіцитом лактази або порушенням всмоктування глюкози-галактози не слід приймати цей лікарський засіб.

#### Натрій

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на капсулу, тобто практично не містить натрію.

### **4.5. Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії**

В одному клінічному дослідженні I фази прийом ТМЗ з ранітидином не вплинув на ступінь абсорбції ТМЗ або на ризик нараження на його активний метаболіт монометилтриазеноїмідазолкарбоксамід (МТІС).

Прийом ТМЗ з їжею призводив до зниження  $C_{\max}$  на 33 % та AUC на 33 % і значення площі під кривою (AUC) на 9 %.

Оскільки не можна виключити, що зміни  $C_{\max}$  є клінічно значущими, Темозоломід Аккорд слід приймати без їжі.

Виходячи з популяційного фармакокінетичного аналізу в клінічних дослідженнях фази II, виявлено, що одночасне застосування з дексометазоном, прохлорперазином, фенітоїном, карбамазепіном, ондансетроном, антагоністами рецептора H<sub>2</sub> або фенобарбіталом не змінювало кліренс ТМЗ. Одночасне застосування з вальпроевою кислотою призвело до невеликого, але статистично значущого зниження кліренсу ТМЗ.



Дослідження для визначення впливу ТМЗ на метаболізм або виведення інших лікарських засобів не проводилися. Через те, що ТМЗ не метаболізується в печінці і малою мірою зв'язується з білками плазми, малоімовірно, що він впливатиме на фармакокінетику інших лікарських засобів (див. пункт 5.2).

Застосування ТМЗ у комбінації з іншими мієлосупресивними засобами може збільшити ймовірність мієлосупресії.

#### Діти та підлітки

Дослідження взаємодії проводилися лише у дорослих.

### **4.6. Вплив на фертильність, вагітність і лактацію**

#### Жінки дітородного віку

Жінки дітородного віку повинні використовувати ефективні методи контрацепції для уникнення вагітності під час прийому ТМЗ і протягом принаймні шести місяців після закінчення лікування.

#### Вагітність

Даних щодо вагітних жінок немає. У доклінічних дослідженнях на щурах і кроликах, які отримували ТМЗ у дозі 150 мг/м<sup>2</sup> площі тіла, були продемонстровані тератогенні та/або фетотоксичні ефекти (див. пункт 5.3). Тому Темозоломід Аккорд не слід застосовувати вагітним жінкам. Якщо розглядається застосування під час вагітності, пацієнтку слід поінформувати про потенційний ризик для плоду.

#### Грудне вигодовування

Невідомо, чи проникає ТМЗ у грудне молоко; тому на початку лікування ТМЗ грудне вигодовування слід припинити.

#### Чоловіча фертильність і контрацепція

ТМЗ може бути генотоксичним. Тому чоловіки, які отримують терапію ТМЗ, повинні використовувати ефективні засоби контрацепції, та слід повідомити їм, що вони повинні уникати зачаття під час лікування та протягом принаймні 3-х місяців після отримання останньої дози ТМЗ, а також проконсультуватися щодо кріоконсервації сперми перед лікуванням через можливість необоротного безпліддя в результаті лікування ТМЗ.

### **4.7. Вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами**

Темозоломід має незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами та працювати з механізмами через втому та сонливість (див. пункт 4.8.).

#### 4.8. Побічні реакції

##### Короткий опис профілю безпеки

##### Досвід, отриманий під час клінічних випробувань

У пацієнтів, які отримували темозоломід у клінічному дослідженні, найчастішими побічними реакціями були нудота, блювання, запор, анорексія, головний біль, втомлюваність, судоми та висип. Часто повідомлялося про відхилення у гематологічних параметрах (ступеня 3 і 4). Вони представлені в Таблиці 4.

У пацієнтів з рецидивною або прогресуючою гліобластою нудота (43 %) і блювання (36 %) зазвичай були ступеня 1 або 2 (0-5 епізодів блювання протягом 24-х години) і проходили самостійно або легко купірувалися стандартним протиблювотним засобом. Частота сильної нудоти та блювання становила 4 %.

##### Табличний перелік побічних реакцій

Побічні реакції, які спостерігалися під час клінічних досліджень і про які повідомлялося після випуску темозоломіду на ринок, наведені в Таблиці 4.

Побічні реакції представлені за класифікацією систем органів і розміщені відповідно до таких умов: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10\ 000$  до  $1/1\ 000$ ), дуже рідко ( $< 10\ 000$ ), частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними). У кожній групі зазначеної частоти побічні реакції перераховані у порядку зменшення інтенсивності.

<i>Таблиця 4. Побічні реакції, що виникають під час лікування темозоломідом</i>	
<b>Інфекції та паразитарні інвазії</b>	
Часто:	Інфекції, оперізувальний лишай, фарингіт <sup>a</sup> кандидоз ротової порожнини
Нечасто:	Опортуністичні інфекції (включаючи запалення легень, спричинене РСР); сепсис <sup>†</sup> , герпетиформний менінгіт, зараження вірусом ЦМВ, реактивація інфекції, такої як зараження вірусом запалення печінки типу В <sup>†</sup> , простий герпес ранова інфекція, запалення шлунка та кишечника <sup>b</sup>
<b>Новоутворення доброякісні, злоякісні та неуточнені</b>	

Нечасто:	Мієлодиспластичний синдром, вторинні злоякісні новоутворення, включаючи мієлолейкоз
----------	---

<b>Розлади системи крові та лімфатичної системи</b>	
Часто:	Фебрильна лихоманка, нейтропенія, тромбоцитопенія, лімфопенія, лейкопенія, анемія
Нечасто:	Стійка панцитопенія, апластична анемія <sup>†</sup> , панцитопенія, петехії
<b>Розлади імунної системи</b>	
Часто:	Алергічні реакції
Нечасто:	Анафілактичні реакції
<b>Ендокринологічні розлади</b>	
Часто:	Симптоми, що нагадують синдром Кушинга <sup>с</sup>
Нечасто:	Нецукровий діабет
<b>Розлади обміну речовин і харчування</b>	
Дуже часто:	Анорексія
Часто:	Гіперглікемія
Нечасто:	Гіпокаліємія, підвищення активності лужної фосфатази
<b>Психічні розлади</b>	
Часто:	Ажитація, амнезія, депресія, тривога, сплутаність свідомості, безсоння
Нечасто:	Аномальна поведінка, емоційна лабільність, галюцинації, апатія
<b>Розлади нервової системи</b>	
Дуже часто:	Судоми, геміпарез, афазія/дисфазія, головний біль
Часто:	Атаксія, порушення рівноваги, когнітивні порушення, порушення концентрації, зниження свідомості, запаморочення, зниження чутливості до дотику, порушення пам'яті, неврологічні розлади, невропатія, парестезія <sup>d</sup> , сонливість, порушення мовлення, порушення смаку, тремор
Нечасто:	Епілептичний стан, геміплегія, екстрапірамідні розлади, паросмія, порушення ходьби, підвищена чутливість до дотику, дизестезія, порушення координації
<b>Запалення ока</b>	
Часто:	Геміанопія, затуманення зору, порушення зору <sup>e</sup> , дефекти поля зору, диплопія, біль в

	очному яблуці
Нечасто:	Зниження гостроти зору, сухість очного яблука
<b>Розлади слуху та лабіринту</b>	
Часто:	Глухота <sup>f</sup> , запаморочення, шум у вухах, біль в ухах <sup>g</sup>
Нечасто:	Розлади слуху, підвищена чутливість до звуків, середній отит
<b>Розлади серця</b>	
Нечасто:	Серцебиття
<b>Судинні розлади</b>	
Часто:	Крововилив, тромбоемболія легеневої артерії, тромбоз глибоких вен, гіпертонія
Нечасто:	Церебральний крововилив, раптове почервоніння, припливи
<b>Респіраторні, торакальні та середостінні розлади</b>	
Часто:	Запалення легень, задишка, синусит, бронхіт, кашель, інфекції верхніх дихальних шляхів
Нечасто:	Дихальна недостатність <sup>†</sup> , інтерстиціальне запалення легень/запалення легень, фіброз легень, закладеність носа
<b>Розлади шлунково-кишкового тракту</b>	
Дуже часто:	Діарея, запор, нудота, блювання
Часто:	Запалення ротової порожнини, біль у животі <sup>h</sup> , диспепсія, дисфагія
Нечасто:	Відчуття переповнення живота, нетримання калу, шлунково-кишкові розлади, геморої, сухість у ротовій порожнині
<b>Розлади печінки і жовчних шляхів</b>	
Нечасто:	Печінкова недостатність <sup>†</sup> , ураження печінки, запалення печінки, холестази, гіпербілірубінемія
<b>Розлади шкіри та підшкірної тканини</b>	
Дуже часто:	Висип, облісіння
Часто:	Еритема, сухість шкіри, свербіж
Нечасто:	Токсичний епідермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, еритродермія, відлущування шкіри, реакція фоточутливості, кропив'янка, екзантема, дерматит, гіпергідроз, порушення пігментації
Частота невідома:	Реакція на лікарські засоби з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)

<b>Розлади опорно-рухового апарату та сполучної тканини</b>	
Часто:	Міопатія, м'язова слабкість, біль у суглобах, біль у спині, біль опорно-рухового апарату, міалгія
<b>Розлади нирок і сечовивідних шляхів</b>	
Часто:	Збільшення частоти сечовипускань, нетримання сечі
Нечасто:	Дизурія
<b>Розлади репродуктивної системи та молочних залоз</b>	
Частота невідома:	Вагінальна кровотеча, менорагія, аменорея, вагініт, біль у грудях, імпотенція
<b>Загальні розлади та реакції у місці введення</b>	
Дуже часто:	Втома
Часто:	Лихоманка, грипоподібні симптоми, астенія, нездужання, біль, набряк, периферичний набряк
Нечасто	Погіршення загального стану, озноб, набряк обличчя, зміна кольору язика, спрага, захворювання зубів
<b>Діагностичні дослідження</b>	
Часто:	Збільшення активності печінкових ферментів <sup>l</sup> , збільшення маси тіла, зниження маси тіла
Нечасто:	Підвищення активності гамма-глутамілтрансферази
<b>Травми, отруєння та післяопераційні ускладнення</b>	
Часто:	Радіаційне ураження

<sup>a</sup> Включає запалення горла, запалення горла і носоглотки, стрептококове запалення горла

<sup>b</sup> Включає запалення шлунка і кишечника, вірусне запалення шлунка і кишечника

<sup>c</sup> Включає симптоми, подібні до синдрому Кушинга, синдром Кушинга

<sup>d</sup> Включає нейропатію, периферичну нейропатію, поліневропатію, периферичну сенсорну нейропатію, периферичну моторну нейропатію

<sup>e</sup> Включає розлади зору, патологію очей

<sup>f</sup> Включає глухоту, двосторонню глухоту, нейросенсорну глухоту, односторонню глухоту

<sup>g</sup> Включає біль у вусі, дискомфорт у вусі

<sup>h</sup> Включає біль у животі, біль у нижній частині живота, біль у верхній частині живота, дискомфорт у брюшній порожнині

<sup>i</sup> Включає периферичний набряк, периферичну пухлину

<sup>j</sup> Включає підвищення показників функції печінки, підвищення активності аланінамінотрансферази, підвищення активності аспартатамінотрансферази, підвищення активності печінкових ферментів

<sup>k</sup> Включає радіаційні ушкодження, ушкодження шкіри, спричинені випромінюванням

<sup>†</sup> Включає летальні випадки

### Вперше діагностована мультиформна гліобластома

#### *Результати лабораторних досліджень*

Спостерігалася міелосупресія (нейтропенія та тромбоцитопенія), що є відомою токсичною реакцією, що обмежує дозу більшості цитотоксичних засобів, включаючи ТМЗ. Після підсумовування лабораторних аномалій та побічних реакцій, що спостерігалися протягом періодів комбінованої терапії та монотерапії, було виявлено, що порушення нейтрофілів ступеня 3 та 4, включаючи нейтропенію, виникли у 8 % пацієнтів. Порушення тромбоцитів ступеня 3 і 4 спостерігалися у 14 % пацієнтів, які отримували ТМЗ.

### Рецидивна злоякісна гліома або яка знову виникає

#### *Результати лабораторних досліджень:*

Тромбоцитопенія та нейтропенія ступеня 3 або 4 спостерігалися у 19 % та 17 % пацієнтів, які отримували лікування з приводу злоякісної гліоми відповідно. Це призвело до госпіталізації та/або припинення прийому ТМЗ у 8 % і 4 % пацієнтів відповідно. Очікувана міелосупресія (зазвичай протягом перших кількох циклів з найнижчим піком між 21 і 28 днями) швидко минає, як правило, протягом 1-2 тижнів. Тенденції до накопичення міелосупресії не було. Тромбоцитопенія може збільшити ризик кровотечі, тоді як нейтропенія або лейкопенія можуть збільшити ризик інфекцій.

#### *Стать*

У клінічних дослідженнях аналізу фармакокінетики популяції взяли участь 101 жінка та 169 чоловіків з найнижчим рівнем нейтрофілів і 110 жінок та 174 чоловіки з найнижчим рівнем тромбоцитів. У жінок порівняно з чоловіками у першому циклі терапії спостерігалася вища частота виникнення нейтропенії ступеня 4 (загальна кількість нейтрофілів – ANC < 0,5 x 10<sup>9</sup>/л) – 12 % у жінок порівняно з 5 % у чоловіків, а також тромбоцитопенії (< 20 x 10<sup>9</sup>/л) – 9 % у жінок порівняно з 3 % у чоловіків.

Згідно з даними стосовно 400 пацієнтів із рецидивом гліобластоми, нейтропенія ступеня 4 спостерігалася у 8 % жінок порівняно з 4 % у чоловіків, а тромбоцитопенія ступеня 4 спостерігалася у 8 % жінок порівняно з 3 % у чоловіків під час першого циклу лікування. У дослідженні за участю 288 пацієнтів із нещодавно діагностованою мультиформною гліобластоною нейтропенія ступеня 4 спостерігалася у 3 % жінок порівняно з 0 % у чоловіків, а

тромбоцитопенія ступеня 4 спостерігалася у 1 % жінок порівняно з 0 % чоловіків у першому циклі лікування.

#### Діти та підлітки

Було досліджено ефекти прийому темозоломіду у дітей та підлітків (віком 3-18 років) з рецидивною гліомою стовбура мозку або рецидивною високозлоякісною астроцитомою згідно зі схемою, що включає щоденний прийом лікарського засобу протягом 5 днів кожні 28 днів. Хоча кількість даних обмежена, напевне, переносимість у дітей має бути такою ж, як і у дорослих. Безпека застосування темозоломіду дітям віком до 3 років не встановлена.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після випуску лікарського засобу на ринок є важливим. Це дозволяє постійно контролювати співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Медичних працівників просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності, наведену в Додатку V\*.

#### **4.9. Передозування**

У пацієнтів були клінічно оцінені дози 500, 750, 1000 і 1250 мг/м<sup>2</sup> площі тіла (загальна доза у першому циклі введена протягом 5 днів). Гематологічна токсичність обмежувала дозу. Це спостерігалось після прийому кожної дози, але вважається, що вона є більш серйозною при більш високих дозах. У пацієнта, який прийняв дозу 10 000 мг (загальна доза за один цикл, прийнята протягом 5 днів), спостерігалися такі побічні реакції: панцитопенія, лихоманка, поліорганна недостатність і смерть. Були повідомлення про пацієнтів, які приймали рекомендовану дозу більше 5 днів (до 64 днів). Побічні реакції, які спостерігалися у цих пацієнтів, включали мієлосупресію з інфекцією або без неї, у деяких випадках тяжку та тривалу, що призводила до смерті. У разі передозування потрібна гематологічна оцінка. За необхідності слід проводити підтримуюче лікування.

## **5. ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ**

### **5.1. Фармакодинамічні властивості**

Фармакотерапевтична група: протипухлинні лікарські засоби – інші алкілюючі засоби, код АТС: L01A X03

#### Механізм дії

17  




Темозоломід є триазеном, який швидко хімічно перетворюється на активний монометилтриазеноїмідазолкарбоксамід (МТІС) за фізіологічного рН. Вважається, що цитотоксичність МТІС зумовлена переважно алкілуванням у положенні O<sup>6</sup> гуаніну та додатково алкілуванням у положенні N<sup>7</sup>. Отримане в результаті цитотоксичної дії пошкодження, ймовірно, включає неправильне відновлення аддукту метилу.

### Клінічна ефективність і безпека застосування

#### *Вперше діагностована мультиформна гліобластома*

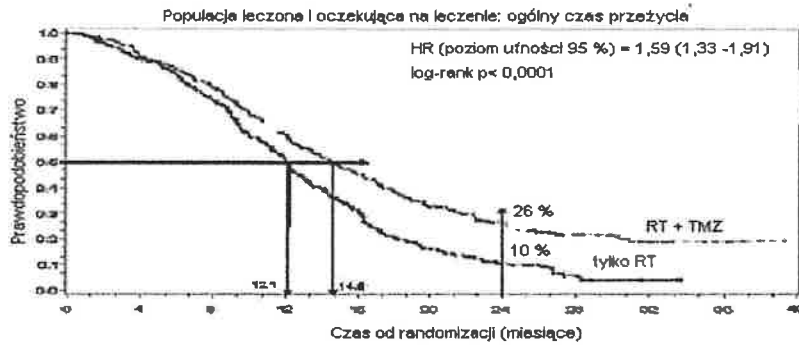
573 пацієнти були рандомізовані для прийому ТМЗ плюс ПТ (n = 287) або тільки ПТ (n = 286). Протягом 42 днів (до максимум 49 днів), починаючи з першого дня ПТ і до часу її закінчення, пацієнти в групі ТМЗ плюс ПТ отримували ТМЗ (75 мг/м<sup>2</sup> площі тіла) один раз на добу. Потім через 4 тижні після закінчення променевої терапії (ПТ) розпочинали монотерапію ТМЗ (150-200 мг/м<sup>2</sup> площі тіла).

ТМЗ вводили з 1 по 5 день кожного 28-денного циклу. Було застосовано до 6-ти циклів. Пацієнти контрольної групи отримували лише ПТ. Протягом ПТ у поєднанні з лікуванням ТМЗ була необхідна профілактика запалення легень, спричиненого *Pneumocystis jirovecii* (PCP).

Протягом періоду спостереження після завершення дослідження ТМЗ застосовувалося як життєво необхідний засіб лікування 161-му пацієнту з 282-х пацієнтів (57 %) з групи, яка отримувала лише ПТ, і 62-м пацієнтам із 277-ми пацієнтів (22 %) з групи, яка отримувала ТМЗ плюс ПТ.

Коефіцієнт ризику (англ. Hazard Ratio – HR) стосовно загального часу виживання становив 1,59 (95 % довірчий інтервал для HR=1,33 – 1,91) з логранговим критерієм < 0,0001 на користь пацієнтів, які отримували лікування ТМЗ. За оцінками, ймовірність прожити 2 роки або більше (26 % проти 10 %) була вищою для групи, яка отримувала ПТ і ТМЗ. Комбінація ПТ з прийомом ТМЗ з наступною монотерапією ТМЗ при лікуванні пацієнтів із новодіагностованою мультиформною гліобластоною призводить до статистично значущого збільшення загального часу виживання (англ. Overall survival - OS) порівняно із застосуванням тільки ПТ (рис. 1).





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

Написи до рисунка:

Популяція, яка отримує лікування, і яка очікує на лікування: загальний час виживання

HR (довірчий інтервал 95 %) = 1,59 (1,33 – 1,91)

Логранговий критерій  $p < 0,0001$

ПТ + ТМЗ

Тільки ПТ

Час від рандомізації (місяці)

Ймовірність

Рисунок 1 Крива Каплана-Меєра загального часу виживання (для популяції intent-to-treat (від наміру до лікування))

Результати дослідження не узгоджувалися з результатами в підгрупі пацієнтів із поганим загальним станом (WHO PS=2, n=70), де загальний час виживання та час до прогресування були подібними в обох групах дослідження. Однак неприйнятних ризиків у цій групі пацієнтів не спостерігалось.

### Злоякісна гліома з рецидивом або прогресуванням

Дані щодо клінічної ефективності у пацієнтів із мультиформною гліобластомою (загальний стан за Карновським [KPS]  $\geq 70$ ), з прогресуванням або рецидивом, після хірургічного втручання та ПТ, отримані з двох клінічних випробувань, у яких ТМЗ застосовували перорально. Одне з цих досліджень було непорівняльним дослідженням за участю 138 пацієнтів (29 % раніше отримували хімотерапію). Друге дослідження було рандомізованим дослідженням з активним контролем, у якому порівнювали ефективність ТМЗ і прокарбазину в групі з 225 пацієнтів (67 % з яких раніше отримували хімотерапію нітрососечовиною). В обох дослідженнях первинним основним критерієм було (первинною кінцевою точкою) був час виживання без прогресування (англ. progressive-free survival – PFS), визначений на підставі аналізу ядерно-магнітно-резонансної томографії (МРТ) або погіршення

неврологічних симптомів. У непорівняльному дослідженні PFS через 6 місяців становив 19 %, середнє виживання без прогресування становило 2,1 місяця, а середнє загальне виживання становило 5,4 місяця. Відсоток об'єктивної відповіді на основі аналізу МРТ становив 8 %.

У рандомізованому дослідженні з активним контролем через 6 місяців PFS був значно вищим для ТМЗ, аніж для прокарбазину (21 % і 8 % відповідно, хі-квадрат  $p = 0,008$ ) з медіаною PFS 2,89 і 1,88 місяця відповідно (лог ранг  $p = 0,0063$ ).

Медіана виживання становила 7,34 і 5,66 місяців для ТМЗ і прокарбазину відповідно (лог ранг  $p = 0,33$ ). Через 6 місяців відсоток пацієнтів, які вижили, був значно вищим у групі ТМЗ (60 %) порівняно з групою прокарбазину (44 %) (хі-квадрат  $p = 0,019$ ). У пацієнтів, які раніше отримували хімотерапію, спостерігався сприятливий ефект, коли KPS становив 80 і вище.

Результати щодо часу, після якого наставало неврологічне погіршення, показали перевагу ТМЗ порівняно з прокарбазином, а також дані щодо часу, після якого наставало погіршення загального стану ( $KPS < 70$  або зниження щонайменше на 30 балів). Згідно з цими критеріями середній час до прогресування становив від 0,7 до 2,1 місяця більше для ТМЗ, ніж для прокарбазину (лог ранг  $p = < 0,01$  до  $0,03$ ).

#### *Рецидивна анапластична астроцитома*

У багатоцентровому проспективному дослідженні II фази, що оцінює ефективність і безпеку перорального прийому ТМЗ у лікуванні пацієнтів з анапластичною астроцитомою, у яких спостерігався перший рецидив, час виживання без прогресування через 6 місяців становив 46 %. Медіана PFS (час виживання без прогресування) становила 5,4 місяця. Медіана загального часу виживання становила 14,6 місяців. Виходячи із загальних результатів, ступінь відповіді на лікування популяції ІТТ,  $n = 162$  (згідно із запланованим лікуванням) становив 35 % (13 повних відповідей і 43 часткові відповіді). У 43-х пацієнтів захворювання стабілізувалося. 6-місячний час виживання без прогресування для всієї досліджуваної популяції становив 44 %. Медіана часу виживання без прогресування становила 4,6 місяця, що є подібним результатом до часу виживання без прогресування. Для гістологічно підібраної популяції результати ефективності були подібними. Досягнення радіологічно підтвердженої відповіді на лікування або збереження стану без прогресування тісно корелювало зі збереженням або покращенням якості життя.

#### Діти та підлітки

У клінічних дослідженнях ТМЗ застосовували перорально протягом 5-ти днів кожні 28 днів дітям (віком від 3-х до 18-ти років) з рецидивною гліомою стовбура мозку або рецидивною астроцитомою високого ступеня злоякісності. Переносимість лікування ТМЗ була такою ж, як у дорослих.

## 5.2. Фармакокінетичні властивості

ТМЗ спонтанно гідролізується при фізіологічному рН до активної сполуки 3-метил(тріазен-1-іл) імідазол-4-карбоксаміду (МТІС). МТІС спонтанно гідролізується до 5-аміноімідазол-4-карбоксаміду (АІС), проміжного продукту, який бере участь у біосинтезі пуринів і нуклеїнових кислот, і до метилгідразину, який вважається активною алкілюючою сполукою. Вважається, що цитотоксичність МТІС є насамперед результатом алкілювання ДНК, головним чином у положеннях O<sup>6</sup> і N<sup>7</sup> гуаніну. У порівнянні з АUC ТМЗ, вплив МТІС і АІС становить ~2,4 % і 23 % відповідно. *In vivo*  $t_{1/2}$  МТІС подібний до періоду напіврозпаду ТМЗ і становить 1,8 години.

### Всмоктування

Після перорального прийому дорослим пацієнтам ТМЗ швидко всмоктується з досягненням пікової концентрації вже через 20 хвилин після прийому (у середньому через 0,5-1,5 години). Після перорального введення <sup>14</sup>C-міченого ТМЗ середнє виділення <sup>14</sup>C з калом протягом 7-ми днів після введення становило 0,8 %, що свідчить про повне всмоктування.

### Розподіл

ТМЗ має низький рівень зв'язування з білками (від 10 % до 20 %), тому не очікується взаємодії ТМЗ з препаратами, які сильно зв'язуються з білками. Дослідження позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) на людях і результати доклінічних досліджень свідчать про те, що ТМЗ проникає через гематоенцефалічний бар'єр і надходить у спинномозкову рідину (CSF). Проникнення ТМЗ у спинномозкову рідину було підтверджено в одного пацієнта, у якого АUC у спинномозковій рідині становила приблизно 30 % від АUC у плазмі, що відповідає даним, отриманим на тваринах.

### Елімінація

Період напіввиведення  $t_{1/2}$  з плазми становить приблизно 1,8 години. Основний шлях виведення <sup>14</sup>C – через нирки. Після перорального прийому приблизно від 5 % до 10 % прийнятої дози лікарського засобу виділяється в незміненому вигляді у сечу протягом 24 годин, тоді як решта виводиться у вигляді темозоломідової кислоти, 5-аміноімідазол-4-карбоксаміду (АІС) і неідентифікованих полярних метаболітів.

Концентрація в плазмі крові підвищується залежно від дози. Плазмовий кліренс, об'єм розподілу та період напіввиведення не залежать від дози.

### Особливі популяції

Аналіз популяційної фармакокінетики ТМЗ показав, що плазмовий кліренс ТМЗ

не залежить від віку, функції нирок або куріння. В окремому фармакокінетичному дослідженні було виявлено, що фармакокінетичні профілі плазми крові у пацієнтів із легким та помірним порушенням функції печінки подібні до тих, що спостерігаються у пацієнтів із нормальною функцією печінки.

У дітей та підлітків AUC була вищою, ніж у дорослих, однак максимальна переносима доза (MTD) становила 1000 мг/м<sup>2</sup> площі тіла за 1 цикл хіміотерапії, як у дітей, так і у дорослих.

### 5.3. Доклінічні дані безпеки

Було проведено дослідження токсичності на щурах і собаках, яке включало один цикл (5-денне дозування, 23 дні перерви в лікуванні), 3 цикли і 6 циклів. Цільовими ділянками токсичності були кістковий мозок, ретикулоендотеліальна система, яєчка та шлунково-кишковий тракт. Після прийому більш високих доз, які були летальними для 60 % до 100 % досліджуваних щурів і собак, спостерігалася дегенерація сітківки. Більшість токсичних ефектів були оборотними, за винятком побічних реакцій чоловічої репродуктивної системи та дегенерації сітківки. Однак, оскільки дози, що індукують дегенерацію сітківки, були в діапазоні смертельних доз і в клінічних дослідженнях не було виявлено порівнянних ефектів, це дослідження вважалось клінічно незначущим.

ТМЗ є ембріотоксичним, тератогенним і генотоксичним алкілюючим агентом. ТМЗ більш токсичний для щурів і собак, ніж для людини, а клінічна доза близька до мінімальної смертельної дози для щурів і собак. Напевне, чутливим показником токсичності може бути дозозалежне зниження кількості лейкоцитів і тромбоцитів. Під час дослідження, яке включало 6 циклів, у щурів виникали різні типи пухлин, включаючи рак молочної залози, шкірну кератоакантому та базально-клітинну аденому, тоді як у дослідженнях на собаках не спостерігалось пухлин або передпухлинних уражень. Щури виявляються особливо чутливими до онкогенного впливу ТМЗ. У них перші пухлини з'явилися протягом 3 місяців після початку лікування. Спостережуваний латентний період дуже короткий, навіть для алкілюючих агентів.

Результати тестів Еймса (сальмонела) і хромосомні аберації лімфоцитів периферичної крові людини (HPBL) дали позитивну мутагенну відповідь.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНІ ДАНІ

### 6.1. Перелік допоміжних речовин

5 мг тверді капсули

Вміст капсули:

лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят тип А, кислота винна, кислота стеаринова.

Оболонка капсули:

желатин, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), індигокармін (E132), вода очищена.

Чорнило, що використовується для нанесення надпису:

шелак, пропіленгліколь, заліза оксид чорний (E172), калію гідроксид.

20 мг тверді капсулиВміст капсули:

лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят тип А, кислота винна, кислота стеаринова.

Оболонка капсули:

желатин, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), вода очищена.

Чорнило, що використовується для нанесення надпису:

шелак, пропіленгліколь, заліза оксид чорний (E172), калію гідроксид.

100 мг тверді капсулиВміст капсули:

лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят тип А, кислота винна, кислота стеаринова.

Оболонка капсули:

желатин, вода очищена, титану діоксид (E171), заліза оксид червоний (E172).

Чорнило, що використовується для нанесення надпису:

шелак, пропіленгліколь, заліза оксид чорний (E172), калію гідроксид.

140 мг тверді капсулиВміст капсули:

лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят тип А, кислота винна, кислота стеаринова.

Оболонка капсули:

желатин, вода очищена, титану діоксид (E171), індигокармін (E132).

Чорнило, що використовується для нанесення надпису:

шелак, пропіленгліколь, заліза оксид чорний (E172), калію гідроксид.

180 мг тверді капсули

Вміст капсули:

лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят тип А, кислота винна, кислота стеаринова.

Оболонка капсули:

желатин, вода очищена, титану діоксид (E171), заліза оксид жовтий (E172), заліза оксид червоний (E172).

Чорнило, що використовується для нанесення надпису:

шелак, пропіленгліколь, заліза оксид чорний (E172), калію гідроксид.

250 мг тверді капсулиВміст капсули:

лактоза безводна, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят тип А, кислота винна, кислота стеаринова.

Оболонка капсули:

желатин, вода очищена, титану діоксид (E171).

Чорнило, що використовується для нанесення надпису:

шелак, пропіленгліколь, заліза оксид чорний (E172), калію гідроксид.

**6.2. Фармацевтична несумісність**

Не застосовується.

**6.3. Термін зберігання**

2 роки.

**6.4. Особливі застереження під час зберігання**

Флакони

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

Зберігати флакон щільно закритим.

Саше

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від вологи.

**6.5. Вид та вміст упаковки**

Флакони

Флакони із бурштинового скла III типу з поліпропіленовою закритою кришкою, що запобігає відкриттю дітьми, та вологопоглинаючим поліпропіленовим диском, які містять 5 або 20 капсул.

Картонна пачка містить один флакон.

Саше

Саше з поліестеру/алюмінію/поліетилену (PET/alu/PE).

Кожне саше містить 1 тверду капсулу.

Пачка містить 5 або 20 твердих капсул, окремо запечатаних у саше.

Не всі розміри упаковок можуть бути представлені на ринку.

#### **6.6. Особливі запобіжні заходи щодо утилізації та поводження з лікарським засобом**

Не відкривати капсули. У разі пошкодження капсули слід уникати контакту порошку, що міститься в капсулі, зі шкірою та слизовими оболонками. Якщо Темозоломід Аккорд потрапив на шкіру або слизові оболонки, порошок слід негайно та повністю змити водою з милом.

Пацієнтам слід рекомендувати зберігати капсули у недоступному для дітей місці, бажано в закритій шафі. Випадкове проковтування продукту може призвести до смерті дітей.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або його відходи слід утилізувати відповідно до місцевих нормативних актів.

#### **7. ВЛАСНИК РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ НА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ:**

Аккорд Хелскеа С.Л.У.

Ворлд Трейд Сентр, Молл де Барселона, б/н,

Едіфісі Ест 6 поверх, 08039 Барселона,

Іспанія

#### **8. НОМЕР(И) ДОЗВОЛУ НА ВИПУСК НА РИНОК**

5 мг тверді капсули

EU/1/10/615/001

EU/1/10/615/002

EU/1/10/615/025

EU/1/10/615/026

20 мг тверді капсули

EU/1/10/615/005

EU/1/10/615/006

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

100 мг тверді капсули  
EU/1/10/615/009  
EU/1/10/615/010  
EU/1/10/615/029  
EU/1/10/615/030

140 мг тверді капсули  
EU/1/10/615/013  
EU/1/10/615/014  
EU/1/10/615/031  
EU/1/10/615/032

180 мг тверді капсули  
EU/1/10/615/017  
EU/1/10/615/018  
EU/1/10/615/033  
EU/1/10/615/034

250 мг тверді капсули  
EU/1/10/615/021  
EU/1/10/615/022  
EU/1/10/615/035  
EU/1/10/615/036

**9. ДАТА ВИДАЧІ ПЕРШОГО ДОЗВОЛУ НА ВИПУСК НА  
РИНОК/ДАТА ПОДОВЖЕННЯ ДОЗВОЛУ**

Дата видачі першого дозволу на випуск на ринок: 15.03.2010  
Дата останнього подовження дозволу: 12.01.2015

**10. ДАТА ЗАТВЕРДЖЕННЯ АБО ЧАСТКОВОЇ ЗМІНИ ТЕКСТУ  
КОРОТКОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ**

Детальна інформація про цей лікарський засіб доступна на веб-сайті  
Європейського агентства з лікарських засобів <http://www.ema.europa.eu>.

*Цей документ перекладено на українську мову перекладачем Бегларян Ануш Арутюнівною*

*Д. І. Толоческіс*





## ARTWORK APPROVAL REPORT

UA / 19890 / 01 / 01  
UA / 19890 / 01 / 02 46  
UA / 19890 / 01 / 03

## Product Information

Request No :: AW-22-01449

Product Name	Temozolomide	Division	Accord UK
Country	Poland	Pack Type	Bottle/sachet
Pack Style	Multiple PackStyle	Component Type	PIL
Client	Accord EU	Strength	Multiple strengths
Numeric Code	10 1267 6 6016192	Material Code	6016192

## Workflow Information

Name	Submitted DateTime	Role(Activity Name)
Riken Patel	Mar 26 2022 10:40AM	Marketing
Riddhi Rathod	Mar 31 2022 6:00PM	Regulatory for Approval
Gohil Vinod	Apr 1 2022 10:11AM	CQA Approver for Approval
Uday Soni	Apr 1 2022 3:50PM	Studio for Source File Upload

## Specification Text

PIL is required in flat form

КОPIЯ ВІРНА

Page 1 of 3 6016192

47

Table with 3 columns: Field Name, Value, and Colours Used. Fields include Artwork No., Customer (Accord), Description (Temazolamide), Market (PL), Language (PL), Size (300 x 300 mm), Min. Font Size (8), Version No. (4), and Date (26\_08\_16).



Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

temazolamid

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

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarke.

- Spis treści ulotki
1. Co to jest lek Temazolamide Accord i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temazolamide Accord

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

Temazolamid jest lekiem przeciwnowotworowym. Lek Temazolamide Accord w postaci kapsulek jest stosowany w leczeniu określonych rodzajów guzów mózgu:

- u dorosłych z nowo zdiagnozowaną szczytowa postać guza mózgu (gliojak wielopostaciowy). Temazolamid jest na początku stosowany razem z radioterapią (faza leczenia skojarzonego), a następnie jest stosowany pojedynczo (faza monoterapii).

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temazolamide Accord

Kiedy nie stosować leku Temazolamide Accord

- jeśli pacjent ma uczulenie na temazolamid lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6),
- jeśli u pacjenta występowały reakcje uczuleniowe po zastosowaniu innego leku przeciwnowotworowego o nazwie dakarbazyna. Objawy reakcji uczuleniowych to swędzenie, utrudnione oddychanie lub świszczący oddech, obrzęk twarzy, warg, języka lub gardła.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Temazolamide Accord należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki, ponieważ każdy pacjent jest ściśle obserwowany w celu wykrycia ciężkiej postaci zapalenia płuc, nazywanego zapaleniem płuc wywołanym przez Pneumocystis jirovecii (ang. Pneumocystis jirovecii pneumonia - PCP). Jeśli pacjent ma nowo zdiagnozowane guzaka wielopostaciowego, może być leczony temazolamidem przez 42 dni od skojarzenia z radioterapią. W tym przypadku lekarz przepisze również leki zapobiegające temu rodzajowi zapalenia płuc (PCP).

konieczne, ponieważ lek Temazolamide Accord może powodować reaktywację zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B, co w niektórych przypadkach może prowadzić do śmierci.

- Jeśli u pacjenta występuje niedokrwistość, mała liczba komórek krwi (takich jak białe krwinki i płytki krwi), lub problemy z krzepnięciem krwi przed rozpoczęciem leczenia, lub wystąpiły one podczas leczenia.
- Jeśli pacjent jest w wieku powyżej 70 lat.
- Jeśli pacjent jest w ciąży, podczas ciąży, lub planuje ciążę.

Dzieci i młodzież

Nie należy podawać leku dzieciom w wieku poniżej 3 lat, ponieważ nie zostały przeprowadzone odpowiednie badania.

Lek Temazolamide Accord a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach, stosowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność
W ciąży w okresie kamienia piersia lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Podność mleka
Temazolamide Accord może powodować trwałą bezpłodność. Mężczyźni otrzymujący Temazolamide Accord powinni stosować skuteczny środek antykoncepcyjny i nie poczynać dziecka w czasie leczenia oraz przez co najmniej 3 miesiące miesięcy po zakończeniu leczenia.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Przewodzenie pojazdów i obsługiwane maszyn

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

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

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

3. Jak stosować lek Temazolamide Accord

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

Ważne informacje
Aby obniżyć ryzyko, należy ją zgiąć i rozwarnąć wzdłuż linii zgięcia w rogu szaszki, gdzie znajduje się nacięcie.

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

Dawowanie i czas leczenia

Lekarz prowadzący określi odpowiednią dla pacjenta dawkę leku. Dawkę określa się na podstawie wymiarów ciała (wzrost i masa ciała), w zależności od tego czy pacjent był poddany wcześniej chemioterapii. Lekarz może zalecić stosowanie innych leków przed i (lub) po zacięciu temazolomidu w celu uniknięcia lub opóźnienia wymiotów.

Jeśli pacjent zrywa lek Temazolamide Accord w skojarzeniu z radioterapią (nowo zdiagnozowani pacjenci):
Podczas trwania radioterapii lekarz rozpocznie podawanie temazolomidu w dawce 75 mg/m² pc, a zarywaną dawkę dobową będzie zależała od wzrostu i masy ciała pacjenta.

Jeśli pacjent zrywa lek Temazolamide Accord (bez radioterapii):
Cykl leczenia lekiem Temazolamide Accord obejmuje 28 dni. Pacjent będzie zarywał kapsułki raz na dobę przez pierwsze pięć dni cyklu (dni stosowania leku), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temazolomidu.

Jeśli pacjent zrywa lek Temazolamide Accord (bez radioterapii):
Cykl leczenia lekiem Temazolamide Accord obejmuje 28 dni. Pacjent będzie zarywał kapsułki raz na dobę przez pierwsze pięć dni cyklu (dni stosowania leku), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temazolomidu.

Dożywianie i czas leczenia

Temazolamid występuje w kapsułkach o różnej mocy (moc leku w mg jest podana na opakowaniu). Kapsułki o różnej mocy mają inny kolor wierzchu. W zależności od tego jaką dawkę temazolomidu przepisał lekarz, podczas cyklu leczenia każdego dnia stosowania leku pacjent może zarywać kilka kapsulek.

Zażycie większej niż zalecana dawka leku Temazolamide Accord
Jeśli przypadkowo pacjent zażył więcej kapsulek niż zalecił lekarz, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarke.

КОПИЯ ВІРНА

Handwritten signature

<p>ONE advertising &amp; communication services ltd.</p>	Artwork No.	-	Colours Used
	Customer	Accord	Pantone Black
	Description	Temazolamide	
	Market	PL	
	Language	PL	
	Size	300 x 300 mm	
	Min. Font Size	8	
	Version No.	4 (Page 2 of 2) (IB/060)	
	Date	26_08_16 (Temazolamide (ACC-PL)NEW-PIL)	



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

**4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. U pacjentów stosujących temazolamid w skojarzeniu z radioterapią, działania niepożądane mogą być inne, niż u pacjentów leczonych samym temazolamidem.

- Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi którykolwiek z poniższych objawów:
- ciężka reakcja alergiczna (nadwrażliwości) (wysypka, może być swędząca; świszczący oddech lub inne zaburzenia oddychania),
  - niekontrolowane krwawienie,
  - drgawki (konwulsje),
  - gorączka,
  - dreszcze,
  - ciężkie, nieprzemijające bóle głowy.

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

Inne zgłaszane działania niepożądane wymieniono poniżej:

- Bardzo częste działania niepożądane (mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób) to:**
- utrata apetytu, trudności w mówieniu, ból głowy
  - wymioty, nudności, biegunka, zaparcia
  - wysypka, wypadanie włosów
  - zmęczenie

- Częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 10 osób) to:**
- zakażenia, zakażenia jamy ustnej, zakażenia ran
  - zmniejszona liczba krwinek (neutropenia, limfopenia, trombocytopenia)
  - reakcja alergiczna
  - zwiększenie stężenia cukru we krwi
  - zaburzenia pamięci, depresja, niepokój, spłatanie, niemożność zasypiania lub utrzymania snu
  - zaburzenia koordynacji i równowagi
  - trudności w koncentracji, zmiana stanu psychicznego lub czujności, zapomnianie
  - zawroty głowy, zaburzenia czucia, uczucie mrowienia, drżenia, zaburzenia smaku
  - częstotowa utrata wzroku, nieprawidłowe widzenie, podwójne widzenie, suchość lub ból oka
  - głochoła, dzwonienie w uszach, ból ucha
  - zakrzep krwi w płucach lub nogach, wysokie ciśnienie tętnicze krwi
  - zapalenie płuc, skrócenie oddechu, zapalenie oskrzeli, kaszel, zapalenie zatok
  - ból brzucha lub żołądka, rozstrój żołądka/zgaga, trudności w połykaniu
  - sucha skóra, świąd
  - uszkodzenie mięśni, osłabienie mięśni, bóle mięśni
  - ból stawów, ból pleców
  - częste oddawanie moczu, trudności z zatrzymaniem moczu
  - gorączka, objawy grypopodobne, ból, złe samopoczucie, przeziębienie lub grypa
  - zatrzymanie płynów, obrzęk nóg
  - zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
  - zmniejszenie masy ciała, zwiększenie masy ciała
  - uszkodzenia popromienne

- Niezbyt częste działania niepożądane (mogą występować nie częściej niż u 1 na 100 osób) to:**
- zakażenia mózgu (opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych) w tym przypadki śmiertelne
  - nowe lub ponowna aktywacja zakażenia wirusem cytomegalii
  - ponowna aktywacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B
  - nowotwory wtórne, w tym białaczka
  - zmniejszona liczba krwinek (pancytopenia, niedokrwistość, leukopenia)
  - czerwone plamy pod skórą
  - moczówka prosta (objawy obejmują częstsze oddawanie moczu i uczucie pragnienia), niski poziom potasu we krwi
  - zmniejszenie nastroju, halucynacje
  - częstotowy paraliż, zmiana w odczuwaniu zapachów
  - zaburzenia słuchu, zakażenie ucha środkowego

- kołatanie serca (kiedy czuje się bicie serca), uderzenia gorąca
- obrzęk żołądka, trudności w kontrolowaniu wypróżnień, hemoroidy, suchota w jamie ustnej
- zapalenie wątroby i uszkodzenie wątroby (w tym śmiertelna niewydolność wątroby), cholestaza, zwiększenie stężenia bilirubiny
- pęcherze na ciele lub w jamie ustnej, złuszczenie się skóry, wykwyły skórne, bolesne zaczerwienienie skóry, ciężka wysypka z obrzękiem skóry (w tym dłoni i stóp)
- zwiększona wrażliwość na światło słoneczne, pokrzywka, zwiększone pocenie się, zmiana koloru skóry
- trudności w oddawaniu moczu
- krwawienie z pochwy, podrażnienie pochwy, nieobecność lub obfite miesiączki, ból piersi, impotencja seksualna
- dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienia języka, pragnienie, choroby zębów

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do krajowego systemu zgłaszania Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309 Strona internetowa: <https://mz.edyrowie.gov.pl> Dzięki zgłoszeniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

**5. Jak przechowywać lek Temazolamid Accord**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci. Zaleca się, aby lek przechowywać w szafce zamkniętej na klucz. Przypadkowe poknięcie kapsulek może spowodować śmierć dziecka. Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i kartoniku. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

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

Należy poinformować farmaceutę, jeśli pacjent zauważy jakąkolwiek zmianę w wyglądzie kapsulek. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

**6. Zawartość opakowania i inne informacje**

Co zawiera lek Temazolamid Accord  
- Substancją czynną leku jest temazolamid.  
*Temazolamid Accord 5 mg kapsułki twarde:* Każda kapsułka zawiera 5 mg temazolomidu.  
*Temazolamid Accord 20 mg kapsułki twarde:* Każda kapsułka zawiera 20 mg temazolomidu.  
*Temazolamid Accord 100 mg kapsułki twarde:* Każda kapsułka zawiera 100 mg temazolomidu.  
*Temazolamid Accord 140 mg kapsułki twarde:* Każda kapsułka zawiera 140 mg temazolomidu.  
*Temazolamid Accord 180 mg kapsułki twarde:* Każda kapsułka zawiera 180 mg temazolomidu.  
*Temazolamid Accord 250 mg kapsułki twarde:* Każda kapsułka zawiera 250 mg temazolomidu.  
- Inne składniki leku to:  
Zawartość kapsułek:  
laktoza bezwodna, krzemionka koloidalna bezwodna, karboksymetylokskrobila sodowa typ A, kwas winowy, kwas stearynowy.

Otoczka kapsułek:  
*Temazolamid Accord 5 mg kapsułek twarde:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), indygotyna (E 132), woda.  
*Temazolamid Accord 20 mg kapsułek twarde:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), woda.  
*Temazolamid Accord 100 mg kapsułek twarde:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), woda.  
*Temazolamid Accord 140 mg kapsułek twarde:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), indygotyna (E 132), woda.  
*Temazolamid Accord 180 mg kapsułek twarde:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek żółty (E 172), żelaza tlenek czerwony (E 172), woda.  
*Temazolamid Accord 250 mg kapsułek twarde:* żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), woda.  
Tusz użyty do nadruku zawiera:  
szlak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172) i potasu wodorotlenek.

Jak wygląda lek Temazolamid Accord i co zawiera opakowanie  
Lek Temazolamid Accord 5 mg kapsułek twarde mają biały korpus, zielone wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „5” nadrukowane czarnym tuszem.

Lek Temazolamid Accord 20 mg kapsułek twarde mają biały korpus, różowe wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „20” nadrukowane czarnym tuszem.

Lek Temazolamid Accord 100 mg kapsułek twarde mają biały korpus, niebieskie wieczko oraz napisy „TMZ” na wieczku i „100” nadrukowane czarnym tuszem.

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

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

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

Kapsułki twarde są umieszczone w butelkach z oranżowego szkła zawierających 5 lub 20 kapsulek.

Każde pudełko kartonowe zawiera jedną butelkę. Kapsułki twarde są oddzielnie pakowane w szaszetki, przy czym każda szaszetka zawiera 1 kapsułek.

Każde pudełko zawiera 5 lub 20 szaszetek. Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:  
Podmiot odpowiedzialny  
Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n, Edifici Est 6<sup>a</sup> planta, 08039 Barcelona, Hiszpania

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 03/2022.  
Inne źródła informacji  
Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych: <http://www.ema.europa.eu/>.



INPO3  
10 1267 6 6016192



**B. ULOTKA DLA PACJENTA**

A handwritten signature in black ink, appearing to be a stylized 'S' or similar character.

**Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

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

temozolomid

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

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

**Spis treści ulotki**

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

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

Temozolomid jest lekiem przeciwnowotworowym.

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

- u dorosłych z nowo zdiagnozowaną szczególnie postacią guza mózgu (glejak wielopostaciowy). Temozolomid jest na początku stosowany razem z radioterapią (faza leczenia skojarzonego), a następnie jest stosowany pojedynczo (faza monoterapii).
- u dzieci w wieku 3 lat i starszych oraz dorosłych pacjentów ze szczególnymi postaciami guza mózgu (np. glejak wielopostaciowy lub gwiaździak anaplastyczny), jeśli występuje ponowny wzrost guza lub jeśli nowotwór rozprzestrzenił się po standardowym leczeniu.

**2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Temozolomide Accord**

**Kiedy nie stosować leku Temozolomide Accord**

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



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

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

#### Dzieci i młodzież

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

#### Lek Temozolomide Accord a inne leki

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



### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

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

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

Podczas leczenia lekiem Temozolomide Accord nie wolno karmić piersią.

### **Płodność męska**

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

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

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

### **Temozolomide Accord zawiera laktozę**

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

### **Temozolomide Accord zawiera sód**

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

## **3. Jak stosować lek Temozolomide Accord**

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

### Jak otworzyć saszetkę

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

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

### Dawkowanie i czas leczenia

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

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

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

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

Podczas trwania radioterapii lekarz rozpocznie podawanie temozolomidu w dawce  $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$ , a zażywana dawka dobową będzie zależała od wzrostu i masy ciała pacjenta. Pacjent będzie zażywał tę dawkę codziennie przez 42 dni (do 49 dni) razem z radioterapią. Biorąc pod uwagę wyniki badań krwi i tolerancję temozolomidu przez pacjenta, stosowanie leku może zostać opóźnione lub przerwane.

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

Pacjent może otrzymać do 6 cykli leczenia, a każdy cykl trwa 28 dni. Pacjent będzie zażywał temozolomid w nowej dawce początkowo  $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$  raz na dobę przez pierwszych pięć dni cyklu („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. W sumie daje to 28-dniowy cykl leczenia.

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

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

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

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

Jeśli pacjent nie otrzymywał wcześniej chemioterapii pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła  $200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$  raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu. Jeśli pacjent otrzymywał chemioterapię, pierwsza dawka temozolomidu będzie wynosiła  $150 \text{ mg/m}^2 \text{ pc}$  raz na dobę przez pierwszych pięć dni („dni stosowania leku”), po których nastąpi 23-dniowa przerwa w stosowaniu temozolomidu.

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

**Dotyczy wszystkich pacjentów**

Temozolomid występuje w kapsułkach o różnej mocy (moc leku w mg jest podana na opakowaniu). Kapsułki o różnej mocy mają inny kolor wieczka. W zależności od tego jaką dawkę temozolomidu



przepisał lekarz, podczas cyklu leczenia każdego dnia stosowania leku pacjent może zażywać kilka kapsułek.

- Pacjent musi być pewny, że na pewno zrozumiał ile kapsułek każdej mocy musi zażyć. Należy poprosić lekarza lub farmaceutę, aby zapisał liczbę kapsułek każdej mocy (również kolor), którą pacjent musi przyjąć każdego dnia stosowania leku.
- Pacjent musi być pewny, że dokładnie wie, które dni są dniami stosowania leku.
- Przed rozpoczęciem każdego nowego cyklu pacjent powinien ponownie otrzymać od lekarza prowadzącego instrukcję dotyczącą dawki. Czasem dawka lub liczba i rodzaj kapsułek, które pacjent powinien zażywać mogą różnić się od stosowanych w ostatnim cyklu.
- Jeśli po powrocie do domu pacjent stwierdzi, że nie jest pewien jak zażyć właściwą dawkę, należy skontaktować się z lekarzem przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia. Błędy w sposobie stosowania leku mogą mieć poważne następstwa dla zdrowia pacjenta.

#### **Zażywanie większej niż zalecana dawki leku Temozolomide Accord**

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

#### **Pominięcie zastosowania leku Temozolomide Accord**

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

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

#### **4. Możliwe działania niepożądane**

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

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

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

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

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

Inne zgłaszane działania niepożądane wymieniono poniżej:

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

- utrata apetytu, trudności w mówieniu, ból głowy



- wymioty, nudności, biegunka, zaparcia
- wysypka, wypadanie włosów
- zmęczenie

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

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

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

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

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania

niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V\*.

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

## 5. Jak przechowywać lek Temozolomide Accord

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

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

**Butelka**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

**Szaszетка**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

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

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

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Temozolomide Accord

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

*Temozolomide Accord 250 mg kapsułki twarde*: żelatyna, tytanu dwutlenek (E 171), woda.  
Tusz użyty do nadruku zawiera:  
szelak, glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny (E172) i potasu wodorotlenek.

#### **Jak wygląda lek Temozolomide Accord i co zawiera opakowanie**

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

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

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

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

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

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

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

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca:**

##### **Podmiot odpowiedzialny**

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

##### **Wytwórca**

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

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

#### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

#### **Inne źródła informacji**

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

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive letters.

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka twarda zawiera 5 mg temozolomidu.

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

Każda kapsułka twarda zawiera 20 mg temozolomidu.

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

Każda kapsułka twarda zawiera 100 mg temozolomidu.

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

Każda kapsułka twarda zawiera 140 mg temozolomidu.

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

Każda kapsułka twarda zawiera 180 mg temozolomidu.

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

Każda kapsułka twarda zawiera 250 mg temozolomidu.

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

5 mg Kapsułki twarde.

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

Długość każdej kapsułki wynosi około 15 mm.

20 mg Kapsułki twarde.



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

Długość każdej kapsułki wynosi około 11 mm.

100 mg Kapsułki twarde.

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

Długość każdej kapsułki wynosi około 15 mm.

140 mg Kapsułki twarde.

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

Długość każdej kapsułki wynosi około 19 mm.

180 mg Kapsułki twarde.

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

Długość każdej kapsułki wynosi około 19 mm.

250 mg Kapsułki twarde.

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

Długość każdej kapsułki wynosi około 21 mm.

#### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

##### **4.1 Wskazania do stosowania**

Temozolomide Accord jest wskazany w leczeniu:

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

##### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

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

Leczenie przeciwwymiotne może być zastosowane (patrz punkt 4.4).

##### Dawkowanie

##### *Dorośli z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym*



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

#### Okres leczenia skojarzonego

TMZ podaje się doustnie w dawce 75 mg/m<sup>2</sup> pc. na dobę przez 42 dni w skojarzeniu z celowaną radioterapią (60 Gy podane w 30 dawkach). Nie zaleca się zmniejszania dawki, ale biorąc pod uwagę ocenianą raz w tygodniu toksyczność hematologiczną i pozahematologiczną opóźnia się podanie kolejnej dawki lub zaprzestaje się podawania TMZ. Dawkę TMZ można kontynuować przez 42 dni w okresie leczenia skojarzonego (do 49 dni), jeśli spełnione są wszystkie wymienione warunki:

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

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

Tabela 1. Przerwanie lub zaprzestanie podawania TMZ w czasie leczenia skojarzonego radioterapią i TMZ		
Toksyczność	TMZ przerwanie <sup>a</sup>	TMZ zaprzestanie
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$\geq 0,5$ i $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Liczba płytek krwi	$\geq 10$ i $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	CTC Stopień 2.	CTC Stopień 3. lub 4.
<sup>a</sup> : Leczenie skojarzone TMZ można kontynuować, gdy wszystkie z wymienionych warunków są spełnione: bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ; liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ ; toksyczność pozahematologiczna wg CTC $\leq$ Stopnia 1. (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).		

#### Okres monoterapii

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

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

Tabela 2. Poziomy dawek TMZ w okresie monoterapii

Poziom dawki	Dawka TMZ (mg/m <sup>2</sup> pc. /dobę)	Uwagi



-1	100	Zmniejszenie z powodu wcześniejszej toksyczności
0	150	Dawka w czasie 1. cyklu
1	200	Dawka w czasie 2.-6. cyklu, jeśli brak toksyczności

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

Toksyczność	Zmniejszenie dawki TMZ o 1 poziom <sup>a</sup>	Zaprzestanie podawania TMZ
Bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych	$<1,0 \times 10^9/l$	patrz przypis b
Liczba płytek krwi	$<50 \times 10^9/l$	patrz przypis b
Toksyczność pozahematologiczna wg CTC (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów)	Stopień 3. wg CTC	Stopień 4 <sup>b</sup> wg CTC

<sup>a</sup> : poziomy dawki TMZ są wymienione w Tabeli 2.

<sup>b</sup> : należy zaprzestać podawania TMZ jeśli:

- poziom dawki -1 (100 mg/m<sup>2</sup> pc.) nadal powoduje nieakceptowalną toksyczność
- po zmniejszeniu dawki pojawia się ten sam 3. Stopień toksyczności pozahematologicznej (z wyjątkiem łysienia, nudności i wymiotów).

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

Cykl leczenia obejmuje 28 dni. Pacjentom nie podawanym wcześniej chemioterapii TMZ produkt podaje się doustnie w dawce 200 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę przez pierwsze 5 dni, po których następuje 23-dniowa przerwa w leczeniu (w sumie 28 dni). U pacjentów poddawanych wcześniej chemioterapii początkowa dawka wynosi 150 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę i może być zwiększona w drugim cyklu do 200 mg/m<sup>2</sup> pc. raz na dobę przez 5 dni, o ile nie wystąpi toksyczność hematologiczna (patrz punkt 4.4).

Szczególne populacje

Dzieci i młodzież

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

Pacjenci z zaburzeniami wątroby lub nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

КОПІЯ ВІРНА

Temozolomide Accord należy podawać na czczo.

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

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

### 4.3 Przeciwwskazania

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

Nadwrażliwość na dakarbazynę (DTIC).

Ciężka mielosupresja (patrz punkt 4.4).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Zakażenia oportunistyczne i reaktywacja zakażeń

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

#### Zapalenie płuc spowodowane *Pneumocystis jirovecii*

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

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

#### Wirusowe zapalenie wątroby typu B

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

#### Hepatotoksyczność

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

znaczącymi zaburzeniami czynności wątroby, lekarz powinien ocenić stosunek korzyści do ryzyka kontynuowania leczenia. Uszkodzenie wątroby może wystąpić po kilku lub więcej tygodniach od ostatniego cyklu leczenia temozolomidem.

#### Opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych

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

#### Nowotwory złośliwe

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

#### Leczenie przeciwwymiotne:

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

#### Pacjenci z nowo zdiagnozowanym glejakiem wielopostaciowym:

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

#### Pacjenci z glejakiem złośliwym wykazującym wznowę lub progresję

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

#### Parametry laboratoryjne

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

#### Dzieci i młodzież

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

#### Pacjenci w podeszłym wieku (> 70 lat)

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

#### Stosowanie u kobiet

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

#### Stosowanie u mężczyzn

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

#### Laktoza

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

#### Sód

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

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

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

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

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

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

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

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

#### Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Kobiety w wieku rozrodczym

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

### Ciąża

Nie ma danych dotyczących kobiet w ciąży. W badaniach przedklinicznych na szczurach i królikach otrzymujących TMZ w dawce 150 mg/m<sup>2</sup> pc. wykazano działanie teratogenne i (lub) uszkadzające płód (patrz punkt 5.3). Dlatego nie należy stosować Temozolomidu Accord u kobiet w ciąży. W razie konieczności rozważenia stosowania produktu podczas ciąży, należy poinformować pacjentkę o potencjalnym ryzyku dla płodu.

### Karmienie piersią

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

### Płodność męska i antykoncepcja

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

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

### Doświadczenie uzyskane w badaniach klinicznych

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

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

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji układów narządowych i częstości, i uporządkowano wg następującej konwencji: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10000$  do  $1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

<i>Tabela 4. Zdarzenia niepożądane występujące w czasie leczenia temozolomidem</i>	
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>	
Często:	Zakażenia, półpasiec, zapalenie gardła <sup>a</sup> ,

	kandydoza jamy ustnej
Niezbyt często:	Zakażenia oportunistyczne (w tym zapalenie płuc wywołane przez PCP); posocznica <sup>†</sup> , opryszczkowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zakażenie wirusem CMV, reaktywacja zakażenia wirusem CMV, reaktywacja zakażenia, takiego jak zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B <sup>†</sup> , opryszczką zwykłą, zakażenia ran, zapalenie żołądka i jelit <sup>b</sup>
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone</b>	
Niezbyt często:	Zespół mielodysplastyczny, nowotwory złośliwe wtórne, w tym białaczka szpikowa
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>	
Często:	Gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia, limfopenia, leukopenia, niedokrwistość
Niezbyt często:	Długotrwała pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna <sup>†</sup> , pancytopenia, wybroczyny
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>	
Często:	Reakcje alergiczne
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
<b>Zaburzenia endokrynologiczne</b>	
Często:	Objawy przypominające zespół Cushinga <sup>c</sup>
Niezbyt często:	Moczówka prosta
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>	
Bardzo często:	Jadłowstręt
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Hipokaliemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	
Często:	Pobudzenie, amnezja, depresja, lęk, dezorientacja, bezsenność
Niezbyt często:	Zaburzenia zachowania, labilność emocjonalna, omamy, apatia
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	
Bardzo często:	Drgawki, niedowład połowiczny, afazja/dysfazja, ból głowy
Często:	Ataksja, zaburzenia równowagi, zaburzenia zdolności poznawczej, zaburzenia koncentracji, zmniejszenie świadomości, zawroty głowy, zmniejszenie wrażliwości na dotyk, zaburzenia pamięci, zaburzenia neurologiczne, neuropatia <sup>d</sup> , parastezje, senność, zaburzenia mowy, zaburzenia smaku, drżenia
Niezbyt często:	Stan padaczkowy, porażenie połowicze, zaburzenia pozapiramidowe, omamy węchowe, zaburzenia chodzenia, nadwrażliwość na dotyk, zaburzenia czucia, zaburzenia koordynacji
<b>Zaburzenia oka</b>	
Często:	Zaniewidzenie połowicze, zamglone widzenie, zaburzenia widzenia <sup>e</sup> , ubytki w polu widzenia, diplopia, ból gałki ocznej
Niezbyt często:	Zmniejszenie ostrości wzroku, suchość gałki ocznej
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>	
Często:	Głuchota <sup>f</sup> , zawroty głowy, szumy uszne, ból

	ucha <sup>8</sup>
Niezbyt często:	Zaburzenia słuchu, nadwrażliwość na dźwięki, zapalenie ucha środkowego
<b>Zaburzenia serca</b>	
Niezbyt często:	Kołatanie serca
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>	
Często:	Krwotok, zator tętnicy płucnej, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie
Niezbyt często:	Krwotok mózgowy, nagłe zaczerwienienie, uderzenia gorąca
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
Często:	Zapalenie płuc, duszność, zapalenie zatok, zapalenie oskrzeli, kaszel, zakażenie górnych dróg oddechowych
Niezbyt często:	Niewydolność oddechowa <sup>†</sup> , śródmiąższowe zapalenie płuc/zapalenie płuc, zwłóknienie płuc, przekrwienie błony śluzowej nosa
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	
Bardzo często:	Biegunka, zaparcie, nudności, wymioty
Często:	Zapalenie jamy ustnej, ból brzucha <sup>h</sup> , dyspepsja, zaburzenia połykania
Niezbyt często:	Uczucie pełności w brzuchu, nietrzymanie kału, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, guzki krwawicze, suchość w jamie ustnej
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>	
Niezbyt często:	Niewydolność wątroby <sup>†</sup> , uszkodzenie wątroby, zapalenie wątroby, cholestaza, hiperbilirubinemia
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	
Bardzo często:	Wysypka, łysienie
Często:	Rumień, suchość skóry, świąd
Niezbyt często:	Martwica toksyczno-rozplywna naskórka, zespół Stevensa-Johnsona, obrzęk naczynioruchowy, rumień wielopostaciowy, erythrodermia, złuszczenie skóry, reakcje nadwrażliwości na światło, pokrzywka, osutka, zapalenie skóry, nasilona potliwość, zaburzenia pigmentacji
Częstość nieznana:	Polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (DRESS)
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>	
Często:	Miopatia, słabość mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kostno-mięśniowy, ból mięśni
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>	
Często:	Zwiększenie częstości oddawania moczu, nietrzymanie moczu
Niezbyt często:	Dyzuria
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	
Częstość nieznana:	Krwawienie z pochwy, krwotok miesięczkowy, brak miesiączki, zapalenie pochwy, ból piersi, impotencja
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>	
Bardzo często:	Zmęczenie
Często:	Gorączka, objawy grypopodobne, astenia, złe samopoczucie, ból, obrzęk, obrzęk obwodowy <sup>†</sup>
Niezbyt często:	Pogorszenie stanu ogólnego, dreszcze, obrzęk twarzy, przebarwienie języka, pragnienie, choroby zębów

<b>Badania diagnostyczne</b>	
Często:	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych <sup>l</sup> , zwiększenie masy ciała, zmniejszenie masy ciała,
Niezbyt często:	Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy
<b>Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach</b>	
Często:	Uszkodzenia spowodowane promieniowaniem

<sup>a</sup> W tym zapalenie gardła, zapalenie gardła i nosogardzieli, paciorkowcowe zapalenie gardła

<sup>b</sup> W tym zapalenie żołądka i jelit, wirusowe zapalenie żołądka i jelit

<sup>c</sup> W tym objawy przypominające zespół Cushinga, zespół Cushinga

<sup>d</sup> W tym neuropatia, obwodowa neuropatia, polineuropatia, obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa

<sup>e</sup> W tym zaburzenia wzroku, zaburzenia oka

<sup>f</sup> W tym głuchota, głuchota dwustronna, głuchota neurosensoryczna, głuchota jednostronna

<sup>g</sup> W tym ból ucha, dyskomfort ucha

<sup>h</sup> W tym ból brzucha, ból dolnej części brzucha, ból górnej części brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej

<sup>i</sup> W tym obrzęk obwodowy, opuchlizna obwodowa

<sup>j</sup> W tym zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

<sup>k</sup> W tym uszkodzenia spowodowane promieniowaniem, uszkodzenia skóry spowodowane promieniowaniem

<sup>†</sup> W tym przypadki śmiertelne

#### Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy

##### *Wyniki badań laboratoryjnych*

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

#### Glejak złośliwy nawracający lub wykazujący wznowę

##### *Wyniki badań laboratoryjnych:*

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

##### *Płeć*

W badaniach klinicznych analizy farmakokinetyki populacji wzięło udział 101 kobiet i 169 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby neutrofilii obojętnochłonnych oraz 110 kobiet i 174 mężczyzn, u których wystąpił nadir liczby płytek krwi. U kobiet w porównaniu do mężczyzn, w pierwszym cyklu terapii obserwowano większą częstość występowania neutropenii 4. stopnia (całkowita liczba granulocytów obojętnochłonnych - ANC < 0,5 x 10<sup>9</sup>/l) - 12 % u kobiet w porównaniu do 5 % u mężczyzn, oraz trombocytopenii (< 20 x 10<sup>9</sup>/l) - 9 % u kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn.



Według danych dotyczących 400 chorych z nawrotowym glejakiem, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 4 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 8 % kobiet w porównaniu do 3 % u mężczyzn w czasie pierwszego cyklu terapii. W badaniu dotyczącym 288 pacjentów z nowo rozpoznany glejakiem wielopostaciowym, neutropenia 4. stopnia wystąpiła u 3 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn, a trombocytopenia 4. stopnia wystąpiła u 1 % kobiet w porównaniu do 0 % u mężczyzn w pierwszym cyklu terapii.

#### Dzieci i młodzież

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

#### **4.9 Przedawkowanie**

Klinicznie oceniono u pacjentów dawki 500, 750, 1000 i 1250 mg/m<sup>2</sup> pc. (całkowita dawka w cyklu podana w czasie 5 dni). Toksyczność wobec układu hematologicznego ograniczała wielkość dawki. Obserwowano ją po podaniu każdej dawki, ale uważa się, że jest ona cięższa po zastosowaniu większych dawek. U pacjenta, który przyjął dawkę 10 000 mg (całkowita dawka w jednym cyklu, przyjęta w ciągu 5 dni) obserwowano następujące działania niepożądane: pancytopenię, gorączkę, niewydolność wielonarządową i śmierć. Istnieją doniesienia o pacjentach, którzy zażywali zalecaną dawkę dłużej niż 5 dni (do 64 dni). Do obserwowanych u nich działań niepożądanych należały mielosupresja z zakażeniami lub bez zakażeń, w pewnych przypadkach ciężkimi i długotrwałymi, prowadzącymi do śmierci. W przypadku przedawkowania konieczna jest ocena hematologiczna. Jeśli jest to konieczne należy zastosować leczenie podtrzymujące.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

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

#### Mechanizm działania

Temozolamid jest triazenem, który w fizjologicznym pH ulega szybkiej chemicznej przemianie do aktywnego monometylo-triazenoimidazolo-karboksamidu (MTIC). Przypuszcza się, że cytotoksyczność MTIC wynika głównie z alkilacji w pozycji O<sup>6</sup> guaniny oraz dodatkowo alkilacji w pozycji N<sup>7</sup>. Pojawiające się w następstwie działania cytotoksycznego uszkodzenia przypuszczalnie obejmują błędną naprawę adduktu metylowego.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

##### *Nowo zdiagnozowany glejak wielopostaciowy*

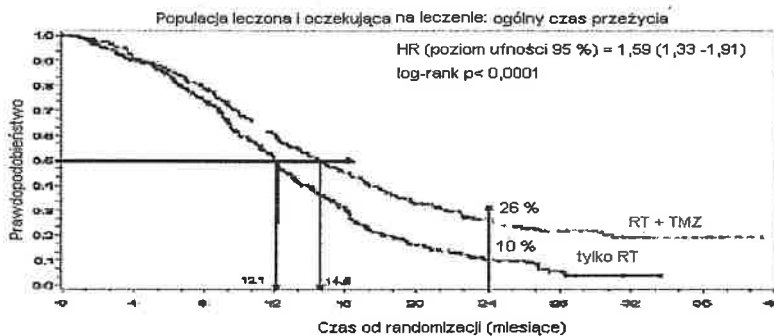
573 pacjentów randomizowano do grupy leczonej TMZ i RT (n=287) lub do grupy leczonej samą RT (n=286). Przez 42 dni (maksymalnie do 49 dni), zaczynając od pierwszego dnia RT do czasu jej

zakończenia, pacjenci z grupy leczonej TMZ i RT otrzymywali TMZ ( $75 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ) raz na dobę. Następnie w 4 tygodnie po zakończeniu radioterapii rozpoczynano monoterapię TMZ ( $150 - 200 \text{ mg/m}^2 \text{ pc.}$ ).

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

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

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



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

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

#### Glejak złośliwy wykazujący wznowę lub progresję

Dane dotyczące skuteczności klinicznej u pacjentów z glejakiem wielopostaciowym (stan ogólny według skali Karnofskiego [KPS]  $\geq 70$ ), z progresją lub wznową, po zabiegu chirurgicznym i RT pochodzą z dwóch badań klinicznych, w których TMZ podawano doustnie. Jedno z tych badań było badaniem nieporównawczym przeprowadzonym w grupie 138 pacjentów (29 % otrzymywało wcześniej chemioterapię). Drugie badanie było randomizowanym badaniem z aktywną kontrolą, w którym w grupie 225 pacjentów (67 % poddano wcześniej chemioterapii nitrozomocznikiem) porównywano skuteczność TMZ i prokarbazyny. W obu badaniach podstawowym kryterium (pierwszorzędownym punktem końcowym) był wolny od progresji czas przeżycia (ang. progressive-free survival - PFS), który określono na podstawie analizy obrazowania metodą jądrowego rezonansu magnetycznego (MRI) lub pogorszenia objawów neurologicznych. W badaniu nieporównawczym PFS po 6 miesiącach wynosił 19 %, mediana wolnego od progresji czasu przeżycia wynosiła 2,1 miesiąca, a mediana ogólnego przeżycia 5,4 miesiąca. Odsetek obiektywnych odpowiedzi ustalony na podstawie analizy MRI wyniósł 8 %.

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

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

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

#### Gwiaździatek anaplastyczny wykazujący wznowę

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

#### Dzieci i młodzież

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

#### **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

TMZ ulega samoistnej hydrolizie w fizjologicznym pH do aktywnego związku 3-metylo(triazeno-1-yl)imidazolo-4-karboksyamidu (MTIC). MTIC samoistnie hydrolizuje do 5-aminoimidazolo-4-karboksyamidu (AIC), związku pośredniego biorącego udział w biosyntezie puryny i kwasów nukleinowych, oraz do metylohydrazyny, uważanej za aktywny związek alkilujący. Uważa się, że cytotoksyczność MTIC jest przede wszystkim wynikiem alkilacji DNA, głównie w pozycji O<sup>6</sup> i N<sup>7</sup> guaniny. Porównując do AUC TMZ, narażenie na MTIC i AIC wynosi odpowiednio ~2,4 % i 23 %. *In vivo*,  $t_{1/2}$  MTIC jest podobne do okresu półtrwania TMZ i wynosił 1,8 godziny.

#### Wchłanianie

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

#### Dystrybucja

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

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

#### Eliminacja

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

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

#### Populacje szczególne

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

U dzieci i młodzieży wartość AUC była większa niż u dorosłych, jednakże maksymalna tolerowana dawka (MTD) wynosiła 1000 mg/m<sup>2</sup> pc. na 1 cykl chemioterapii, zarówno u dzieci jak i dorosłych.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

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

TMZ jest embriotoksycznym, teratogennym i genotoksycznym środkiem alkilującym. TMZ jest bardziej toksyczny dla szczurów i psów niż dla człowieka, a dawka kliniczna jest zbliżona do minimalnej dawki śmiertelnej dla szczurów i psów. Wydaje się, że czułym wskaźnikiem toksyczności może być zależne od dawki zmniejszenie liczby leukocytów i płytek. U szczurów w czasie badania obejmującego 6 cykli wystąpiły różne rodzaje nowotworów, w tym rak piersi, rogowiak kolczystokomórkowy skóry, gruczolak podstawnkomórkowy, podczas gdy w badaniach na psach nie zaobserwowano guzów ani zmian przednowotworowych. Szczury wydają się być szczególnie wrażliwe na onkogenne działanie TMZ. Pierwsze guzy pojawiły się u nich w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia podawania. Obserwowany okres utajenia jest bardzo krótki, nawet w odniesieniu do środków alkilujących.

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

KOPIA VIPHA

## 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

### 5 mg kapsułki twarde

#### Zawartość kapsułki:

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

#### Otoczka kapsułki:

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

#### Tusz do nadruku:

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

### 20 mg kapsułki twarde

#### Zawartość kapsułki:

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

#### Otoczka kapsułki:

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

#### Tusz do nadruku:

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

### 100 mg kapsułki twarde

#### Zawartość kapsułki:

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

#### Otoczka kapsułki:

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



Tusz do nadruku:

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

140 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

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

Otoczka kapsułki:

żelatyna,  
woda,  
tytanu dwutlenek (E171),  
indygotyna (E132).

Tusz do nadruku:

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

180 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

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

Otoczka kapsułki:

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

Tusz do nadruku:

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

250 mg kapsułki twarde

Zawartość kapsułki:

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

Otoczka kapsułki:

żelatyna,

woda,  
tytanu dwutlenek (E171).

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

## 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

## 6.3 Okres ważności

2 lata.

## 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Butelka

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

Szaszетка

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

## 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka

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

Pudełko tekturowe zawiera jedną butelkę.

Saszетка

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

Każda saszетка zawiera 1 kapsułkę twardą.

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

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

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

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

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

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

5 mg kapsułki twarde  
EU/1/10/615/001  
EU/1/10/615/002  
EU/1/10/615/025  
EU/1/10/615/026

20 mg kapsułki twarde  
EU/1/10/615/005  
EU/1/10/615/006  
EU/1/10/615/027  
EU/1/10/615/028

100 mg kapsułki twarde  
EU/1/10/615/009  
EU/1/10/615/010  
EU/1/10/615/029  
EU/1/10/615/030

140 mg kapsułki twarde  
EU/1/10/615/013  
EU/1/10/615/014  
EU/1/10/615/031  
EU/1/10/615/032

180 mg kapsułki twarde  
EU/1/10/615/017  
EU/1/10/615/018  
EU/1/10/615/033  
EU/1/10/615/034

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

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

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





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

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

