

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 5 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 5 mg темозоломид (*temozolomide*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 168 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсулата)

Твърдите капсули имат бяло тяло, зелено капаче и са напечатани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ“. Върху тялото е отпечатан надпис „5“.

Всяка капсула е с дължина приблизително 15,8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Temozolomide Sandoz е показан за лечение на:

- възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, едновременно с лъчетерапия (ЛТ), и след това, като монотерапия.
- деца над 3-годишна възраст, юноши и възрастни пациенти с малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом, рецидивирали или с белези на прогресия след стандартна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Temozolomide Sandoz трябва да се предписва само от лекари с опит в онкологичното лечение на мозъчни тумори.

Може да се приложи антиеметично лечение (вж. точка 4.4).

Дозировка

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Temozolomide Sandoz се прилага в комбинация с фокална лъчетерапия (във фазата на комбинирано лечение), след което – до 6 цикъла като монотерапия с темозоломид (TMZ) (фаза на монотерапия).

Фаза на комбинирано лечение

TMZ се прилага перорално в доза 75 mg/m² дневно в продължение на 42 дни едновременно с фокална лъчетерапия (60 Gy, разделени на 30 фракции). Не се препоръчва намаляване на дозата, но преценка за отлагане или прекъсване на лечението с TMZ трябва да се прави всяка седмица според критериите за хематологична и нехематологична токсичност. Прилагането на

TMZ може да бъде продължено през целия 42-дневен период на комбинирано лечение (максимум 49 дни), ако са изпълнени всички представени по-долу условия:

- абсолютен брой на неутрофилните гранулоцити (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$
- нехематологична токсичност според Общите критерии за токсичност (СТС) ≤ 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

По време на лечението ежеседмично трябва да се изследва пълна кръвна картина. Прекратяването или временното спиране на приема на TMZ по време на фазата на комбинирано лечение трябва да става въз основа на критериите за хематологична и нехематологична токсичност, изброени в Таблица 1.

Таблица 1. Прекратяване или прекъсване на приема на TMZ по време на комбинирано лечение с лъчетерапия и TMZ		
Токсичност	Временно спиране на приема на TMZ ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	$\geq 0,5$ и $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Тромбоцитен брой	≥ 10 и $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	2 степен по СТС	3 или 4 степен по СТС

а: лечението с TMZ може да бъде подновено, ако пациентът отговаря на следните критерии: Абсолютен брой на неутрофилите $> 1,5 \times 10^9/l$; тромбоцитен брой $> 100 \times 10^9/l$; нехематологична токсичност по СТС < 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене, повръщане).

Фаза на монотерапия

Четири седмици след приключване на фазата на комбинираното лечение TMZ + ЛТ, TMZ се прилага като монотерапия при максимум 6 цикъла. Дозата при Цикъл 1 (монотерапия) е 150 mg/m^2 еднократно дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23 дни без лечение. В началото на Цикъл 2 дозата се повишава до 200 mg/m^2 , ако нехематологичната токсичност по СТС за Цикъл 1 е ≤ 2 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане), абсолютният брой на неутрофилите е $\geq 1,5 \times 10^9/l$, тромбоцитният брой е $\geq 100 \times 10^9/l$. Ако в Цикъл 2 дозата не се повиши, не трябва да се повишава и в следващите цикли. Веднъж повишена, дозата остава 200 mg/m^2 дневно през първите 5 дни от всеки последващ цикъл, освен ако няма прояви на токсичност. Преценката за намаляване на дозата и прекратяване на лечението по време на монотерапията трябва да се прави според критериите, изброени в Таблица 2 и Таблица 3.

По време на курса на лечение на Ден 22 (21 дни след първата доза TMZ) трябва да се изследва пълна кръвна картина. Дозата трябва да бъде редуцирана или приложението прекратено според критериите в Таблица 3.

Таблица 2. Дозови нива на TMZ при монотерапия		
Дозово ниво	Доза TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ден}$)	Забележки
- 1	100	Намаляване поради предшестващи прояви на токсичност
0	150	Доза по време на Цикъл 1
1	200	Доза от Цикъл 2 до Цикъл 6 при липса на прояви на токсичност

Таблица 3. Намаляване на дозата при прекратяване на приема на TMZ при монотерапия		
Токсичност	Намаляване на TMZ с 1 дозово ниво ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Вижте „б“
Брой на тромбоцити	< 50 x 10 ⁹ /l	Вижте „б“
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	3 степен по СТС	4 степен по СТС ^б

а: Дозовите нива на TMZ са представени в Таблица 2.

б: Приемът на TMZ трябва да се прекрати, ако:

- при дозово ниво -1 (100 mg/m²) все още се наблюдава неприемливо висока токсичност
- след намаляване на дозата отново се наблюдава нехематологична токсичност от 3 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

Възрастни и педиатрични пациенти на или над 3-годишна възраст с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Един терапевтичен цикъл продължава 28 дни. При пациенти, които преди това не са подлагани на химиотерапия, TMZ се прилага перорално в доза 200 mg/m² веднъж дневно през първите 5 дни, като следват 23 дни прекъсване на терапията (общо 28 дни). При пациенти с предходна химиотерапия, началната доза е 150 mg/m² веднъж дневно, като по време на втория цикъл дозата се повишава до 200 mg/m² еднократно дневно в продължение на 5 дни, ако няма прояви на хематологична токсичност (вж. точка 4.4).

Специални популации

Педиатрична популация

При пациенти на възраст 3 или повече години TMZ трябва да се прилага само при рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом. Опитът при тези деца е много ограничен (вж. точки 4.4 и 5.1). Безопасността и ефикасността на TMZ при деца на възраст до 3 години не са установени. Липсват данни.

Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на TMZ е сравнима при пациенти с нормална чернодробна функция и при такива с леко или умерено чернодробно увреждане. Липсват данни за приложението на TMZ при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child) или с бъбречно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните особености на TMZ е малко вероятно да е необходима редукция на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с някаква степен на бъбречно увреждане. Въпреки това при такива пациенти TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичният анализ на популацията пациенти на възраст 19-78 години показва, че клирънсът на TMZ не се повлиява от възрастта. Въпреки това при пациенти в старческа възраст (> 70-годишна възраст) може да съществува повишен риск от неутропения и тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Темозоломиде Sandoz твърди капсули трябва да се приема на гладно.

Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода и не трябва да се отварят или дъвчат.

Ако след приема се наблюдава повръщане, не трябва да се приема втора доза през същия ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към дакарбазин (DTIC).

Тежка миелосупресия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Опортюнистични инфекции и повторно активиране на инфекции

По време на лечението с TMZ (вж. раздел 4.8) са наблюдавани опортюнистични инфекции (като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*) и повторно активиране на инфекции (като вирус на хепатит В (HBV), цитомегаловирус (CMV)).

Херпетичен менингоенцефалит

В постмаркетинговия период са наблюдавани случаи на херпетичен менингоенцефалит (включително летални случаи) при пациенти, които приемат TMZ в комбинация с лъчетерапия, включително случаи на съпътстващо приложение на стероиди.

Пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*

При пилотно изпитване на удължената 42-дневна схема е установено, че пациентите, подложени на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ са с повишен риск от развитие на пневмоцистна пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Поради това е необходима профилактика на PCP при всички пациенти, подлагани на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ по 42-дневната схема (при максимум 49 дни), независимо от лимфоцитния брой. Ако се развие лимфопения, профилактиката трябва да продължи до подобряване на лимфопенията до степен ≤ 1 .

При дълги терапевтични схеми с TMZ може да се наблюдава повишена честота на пневмоцистна пневмония. Все пак всички пациенти, приемащи TMZ, особено тези, приемащи и кортикостероиди, трябва да се следят внимателно за развитие на пневмоцистна пневмония, без значение от терапевтичната схема. Има съобщения за случаи на фатална респираторна недостатъчност при пациенти, приемащи TMZ, и по-специално – в комбинация с дексаметазон или други стероиди.

HBV

Докладвано е повторно активиране на хепатит, причинен от вируса на хепатит В (HBV), в някои случаи водещо до смърт. Преди да се започне лечение при пациенти с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване), трябва да се проведат консултации с експерти по чернодробни заболявания. По време на лечението пациентите трябва да бъдат подложени на адекватно наблюдение и овладяване на състоянието.

Хепатотоксичност

При пациенти, лекувани с TMZ се съобщава за чернодробни увреждания, включително фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Необходимо е провеждане на изходни изследвания на чернодробната функция, преди започване на лечението. Ако са абнормни, лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск, преди да назначи темозоломид, включително да оцени вероятността за фатална чернодробна недостатъчност. При пациенти на 42-дневен цикъл на лечение изследванията на чернодробна функция трябва да се повторят в средата на цикъла. Изследванията на чернодробната функция трябва да се правят на всички пациенти след всеки терапевтичен цикъл. При пациенти със значими аномалии на чернодробната функция лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск от продължаване на лечението. Чернодробна токсичност може да се появи няколко седмици или повече след последното лечение с темозоломид.

Злокачествени заболявания

Има съобщения и за много редки случаи на миелодиспластичен синдром и вторични неоплазии, включително миелоидна левкемия (вж. точка 4.8).

Антиеметично лечение

Гаденето и повръщането са много чести при прием на TMZ. Антиеметично лечение може да се приложи преди или след приема на TMZ.

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом:

Антиеметична профилактика се препоръчва преди първата доза по време на комбинираната фаза и изрично се препоръчва по време на фазата на монотерапия.

Пациенти с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Пациентите с тежко повръщане (3 или 4 степен) при предишни терапевтични цикли може да се нуждаят от антиеметична терапия.

Лабораторни показатели

Възможно е пациентите, лекувани с TMZ, да развият миелосупресия, включително продължителна панцитопения, която може да доведе до апластична анемия, в някои случаи с фатален изход. В някои случаи, едновременната експозиция на лекарствени продукти, във връзка с апластична анемия, включително карбамазепин, фенитоин и сулфаметоксазол/триметоприм, усложнява оценката. Преди да започнат прием на лекарствения продукт, пациентите трябва да отговорят на следните лабораторни показатели: абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитен брой $\geq 100 \times 10^9/l$. Пълна кръвна картина трябва да се изследва на Ден 22 (21 дни след първата доза) или в рамките на 48 часа от този ден, след което да се изследва ежеседмично, докато абсолютният брой на неутрофилите стане $> 1,5 \times 10^9/l$, а броят на тромбоцитите $> 100 \times 10^9/l$. Ако абсолютният брой на неутрофилите падне до $< 1,0 \times 10^9/l$ или броят на тромбоцитите достигне $< 50 \times 10^9/l$ по време на който и да е цикъл, при следващия цикъл дозата трябва да бъде редуцирана с едно дозово ниво (вж. точка 4.2). Дозовите нива са 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 и 200 mg/m^2 . Най-ниската препоръчвана доза е 100 mg/m^2 .

Педиатрична популация

Липсва клиничен опит с TMZ при деца под 3-годишна възраст. Опитът с по-големи деца и юноши е много ограничен (вж. точки 4.2 и 5.1).

Пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години)

Пациентите в старческа възраст изглежда са с повишен риск от развитие на неутропения и тромбоцитопения, в сравнение с по-млади пациенти. Следователно при пациенти в старческа възраст TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти от женски пол

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Пациенти от мъжки пол

Мъжете, лекувани с TMZ, трябва да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приемането на последната доза и да потърсят съвет за замразяване на сперма преди началото на лечението (вж. точка 4.6).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В отделно проучване фаза I прилагането на TMZ с ранитидин не променя абсорбцията на темозоломид или бионаличността на активния му метаболит монометил триазеноимидазол карбоксамид (MTIC).

Приемът на TMZ с храна води до намаляване с 33% на C_{max} и намаляване с 9% на площта под кривата на плазмената концентрация (AUC).

Понеже не може да се изключи, че промяната на C_{max} е клинично значима, Temozolomide Sandoz трябва да се приема без храна.

С популяционен фармакокинетичен анализ при клинични проучвания фаза II е установено, че едновременният прием с дексаметазон, прохлорперазин, фенитоин, карбамазепин, ондансетрон, H_2 -рецепторни антагонисти или фенобарбитал не променя клирънса на TMZ. Едновременният прием с валпроева киселина е свързан с малко, но статистически значимо намаление на клирънса на TMZ.

Не са правени проучвания, които да определят ефекта на TMZ върху метаболизма или елиминирането на други лекарствени продукти. Все пак, тъй като TMZ не се метаболизира в черния дроб и се свързва в ниска степен с плазмените протеини, е малко вероятно да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Употребата на TMZ в комбинация с други миелосупресивни препарати може да повиши риска от миелосупресия.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни при бременни жени. Предклинични проучвания при плъхове и зайци, получили доза от 150 mg/m² показват тератогенност и/или ембриотоксичност (вж. точка 5.3). Temozolomide Sandoz не трябва да се прилага при бременни жени. Ако се налага прием по време на бременност, пациентката трябва да бъде запозната с потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали TMZ се екскретира в кърмата; поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с TMZ.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Фертилитет при мъжете

TMZ може да покаже генотоксични ефекти. Поради това мъжете, лекувани с него, трябва да използват ефективни контрацептивни средства и да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приема на последната доза и да потърсят съвет за криоконсервиране на сперма преди началото на лечението поради риска от развитие на необратим инфертилитет в резултат от лечението с TMZ.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TMZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини поради умора и сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Опит от клинични изпитвания

При пациенти, лекувани с TMZ в клинични изпитвания, най-честите нежелани реакции са гадене, повръщане, констипация, анорексия, главоболие, отпадналост, гърчове и обриви. За повечето хематологични нежелани реакции, има чести съобщения, като под Таблица 4 са посочени честотите на лабораторните находки от 3-4 степен.

При пациенти с рецидивирал или прогресиращ глиом, гадене (43%) и повръщане (36%) обикновено са от 1 или 2 степен (0-5 епизода на повръщане за 24 часа) и са или самоограничаващи се, или лесно поддаващи се на контрол със стандартна антиеметична терапия. Честотата на тежко гадене и повръщане е 4%.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 4 са представени нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания и съобщени от пост-маркетингова употреба на TMZ. Тези реакции са групирани по системно-органични класове и честота. Групирането по честота се определя по следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид	
Инфекции и инфестации	
Чести:	Инфекции, херпес зостер, фарингит ^a , орална кандидоза
Нечести:	Опортунистична инфекция (включително РСР), сепсис [†] , херпетичен менингоенцефалит [†] , CMV инфекция, CMV реактивиране, хепатит В вирус [†] , херпес симплекс, реактивиране на инфекция, ранева инфекция, гастроентерит ^b
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	
Нечести:	Миелодиспластичен синдром (МДС), вторични малигнени заболявания, включително миелоидна левкемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, лимфопения, левкопения, анемия
Нечести:	Продължителна панцитопения, апластична анемия [†] , панцитопения, петехии
Нарушения на имунната система	
Чести:	Алергична реакция
Нечести:	Анафилаксия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Кушингоиден хабитус ^c
Нечести:	Безвкусен диабет
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия
Нечести:	Хипокалиемия, повишена алкална фосфатаза
Психични нарушения	
Чести:	Възбуда, амнезия, депресия, тревожност, объркване, безсъние
Нечести:	Поведенческо разстройство, емоционална лабилност, халюцинации, апатия
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Гърчове, хемипареза, афазия/дисфазия, главоболие
Чести:	Атаксия, нарушение на равновесието, когнитивно увреждане, нарушение на концентрацията, понижено ниво на съзнанието, замайване, хипоестезия, нарушение на паметта, неврологично нарушение, невропатия ^d , парестезии, сънливост, нарушения на говора, извратен вкус, тремор

Нечести:	Епилептичен статус, хемиплегия, екстрапирамидно нарушение, паросмия, нарушение на походката, хиперестезия, сетивно разстройство, нарушение на координацията
Нарушения на очите	
Чести:	Хемианопия, замъглено виждане, нарушение на зрението ^е , дефект в зрителното поле, диплопия, болка в окото
Нечести:	Намаление на зрителната острота, сухота в очите
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Глухота ^ф , световъртеж, шум в ушите, болка в ухото ^г
Нечести:	Увреждане на слуха, хиперакузис, среден отит
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Палпитация
Съдови нарушения	
Чести:	Кръвоизлив, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, хипертония
Нечести:	Мозъчен кръвоизлив, зачервяване, топли вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Пневмония, диспнея, синусит, бронхит, кашлица, инфекция на горните дихателни пътища
Нечести:	Респираторна недостатъчност [†] , интерстициален пневмонит/пневмонит, белодробна фиброза, назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, констипация, гадене, повръщане
Чести:	Стоматит, болка в корема ^h , диспепсия, дисфагия
Нечести:	Раздуване на корема, инконтиненция на фекалии, стомашно-чревно нарушение, хемороиди, сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести:	Чернодробна недостатъчност [†] , чернодробно увреждане, хепатит, холестаза, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Обрив, алоpecia
Чести:	Еритем, суха кожа, сърбеж
Нечести:	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, еритродермия, ексфолиация на кожата, фоточувствителност, уртикария, екзантем, дерматит, засилено потене, нарушение на пигментацията
С неизвестна честота:	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Миопатия, мускулна слабост, артралгия, болка в гърба, костно-мускулна болка, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия, инконтиненция на урина

Нечести:	Дизурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Вагинален кръвоизлив, менорагия, аменорея, вагинит, болка в гърдите, импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора
Чести:	Повишена температура, грипозни симптоми, астения, неразположение, болка, оток, периферен оток ⁱ
Нечести:	Задълбочаване на заболяването, тръпки, оток на лицето, промяна в цвета на езика, жажда, нарушение на зъбите
Изследвания	
Чести:	Повишаване на чернодробните ензими ^j , понижено тегло, повишено тегло
Нечести:	Повишена гама-глутамилтрансфераза
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести:	Радиационно увреждане ^k

^a Включва фарингит, назофарингит, Стрептококов фарингит

^b Включва гастроентерит, вирусен гастроентерит

^c Включва кушингоиден хабитус, синдром на Кушинг

^d Включва невропатия, периферна невропатия, полиневропатия, периферна сензорна невропатия, периферна двигателна невропатия

^e Включва нарушено зрение, нарушения на очите

^f Включва глухота, двустранна глухота, невросензорна глухота, едностранна глухота

^g Включва болка в ухото, дискомфорт в ухото

^h Включва болка в корема, болки в долната част на корема, болки в горната част на корема, коремна дискомфорт

ⁱ Включва периферен оток, периферно подуване

^j Включва повишени показатели на чернодробната функция, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишаване на чернодробните ензими

^k Включва радиационно увреждане, радиационно увреждане на кожата

[†] Включва случаи с фатален изход

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Лабораторни резултати

Наблюдавана е миелосупресия (неутропения и тромбоцитопения), която е дозоограничаващата токсичност при повечето цитостатици, включително и TMZ. При анализа на лабораторните отклонения и нежеланите събития при комбинирано лечение и при монотерапия е установено, че неутропении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 8% от пациентите. Тромбоцитопении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 14% от пациентите, получаващи TMZ.

Рецидивиращ или прогресиращ малигнен глиом

Лабораторни резултати

Тромбоцитопения от 3 или 4 степен и неутропения са наблюдавани съответно при 19% и 17% от пациентите, лекувани за малигнен глиом. Те са довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с TMZ съответно при 8% и 4% от пациентите. Миелосупресията е предвидима (обикновено през първите няколко цикъла, с максимум между ден 21 и ден 28), като възстановяването е бързо, обикновено за 1-2 седмици. Няма данни за кумулативна

миелосупресия. Тромбоцитопенията може да повиши риска от кръвоизливи, а неутропенията или левкопенията могат да повишат риска от инфекции.

Пол

При направен популационен фармакокинетичен анализ на данните от клинични изпитвания, са обработени данните на 101 жени и 169 мъже, при които са известни най-ниските стойности на неутрофилите, както и данните за 110 жени и 174 мъже, при които са известни най-ниските стойности на тромбоцитите. Честотата на неутропенията от 4 степен (абсолютен неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9/l$) съответно при жени и мъже по време на първия цикъл, е 12% срещу 5%, а на тромбоцитопенията от 4 степен ($< 20 \times 10^9/l$) – съответно 9% срещу 3%. Според данните за 400 пациенти с рецидив на малигнен глиом по време на първия цикъл неутропения от 4 степен е развита при 8% от жените срещу 4% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 8% от жените срещу 3% от мъжете. В проучване при 288 пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом по време на първия цикъл от лечението неутропения от 4 степен е развита при 3% от жените срещу 0% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 1% от жените срещу 0% от мъжете.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3 – 18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Въпреки, че данните са ограничени, поносимостта при деца се очаква да бъде същата както при възрастни. Безопасността на TMZ при деца на възраст под 3 години не е установена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При пациенти клинично са оценявани дози от 500, 750, 1 000 и 1 250 mg/m² (обща доза за 5-дневен цикъл). Доза-ограничаващата токсичност е хематологичната токсичност и за такава се съобщава при всеки дозов режим, но при по-високи дози се очаква да е по-тежка. Един от пациентите е приел свръхдоза от 10 000 mg (обща доза за единичен 5-дневен цикъл) и съобщените нежелани реакции са панцитопения, пирексия, мултиорганна недостатъчност и смърт. Съобщава се за пациенти, приемали препоръчваната доза в продължение на повече от 5 дни (до 64 дни), като съобщените странични събития включват костномозъчна супресия със или без инфекция, в някои случаи тежка и протрахирана и довела до смърт. В случай на предозиране е необходимо да се направи оценка на хематологичния статус. При нужда трябва да се осигури поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства – Други алкилиращи средства, АТС код: L01AX03

Механизъм на действие

Темозоломид е триазен, който при физиологично рН претърпява бързо химично превръщане в активното съединение монометил триазеноимидазол карбоксамид (МТІС). Смята се, че цитотоксичността на МТІС се дължи предимно на алкилирането на гуанина на място О⁶ с допълнително алкилиране на място N⁷. Смята се, че в последващото развитие на цитотоксични лезии участва и аберантно репарирание на метиловата група.

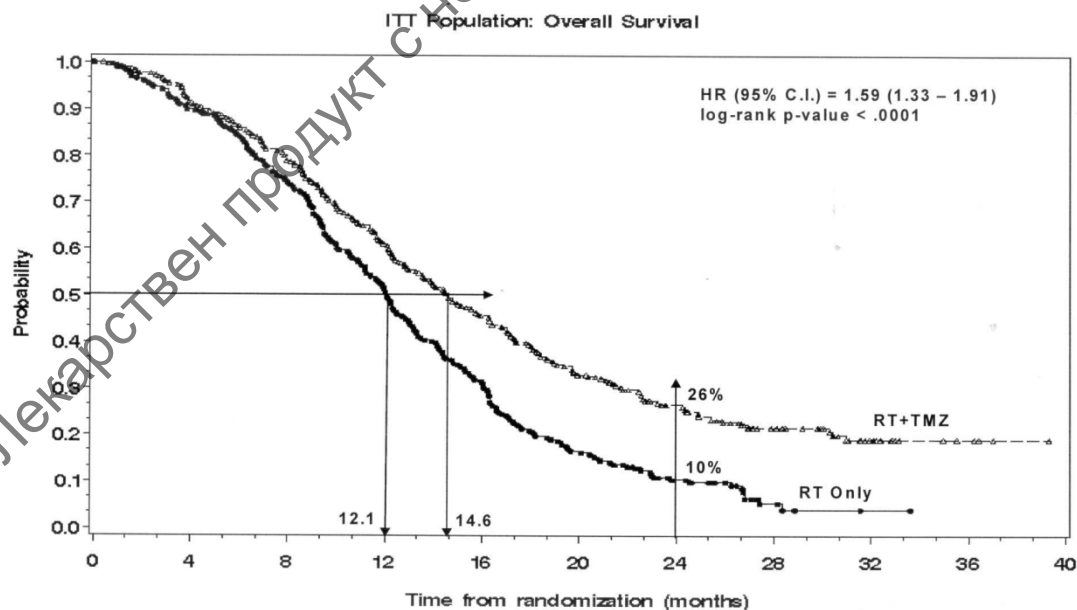
Клинична ефикасност и безопасност

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Общо 573 пациенти са рандомизирани да получават или TMZ + ЛТ (n=287), или само ЛТ (n=286). Пациентите в групата на TMZ с ЛТ, са получавали едновременно TMZ (75 mg/m²) веднъж дневно, като са започвали в първия ден на ЛТ и са продължавали до последния ден на ЛТ - в продължение на 42 дни (при максимален период 49 дни). След това са преминавали на монотерапия с TMZ (150 -200 mg/m²) от 1 до 5 ден на всеки 28-дневен цикъл при максимум 6 цикъла, като монотерапията е започвала 4 седмици след края на ЛТ. Пациентите от контролната група са получавали само ЛТ. Профилактика на пневмоцистна пневмония *Pneumocystis jirovecii* (РСР) е необходима по време на ЛТ, както и при комбинираното лечение с TMZ.

TMZ е прилаган като адювантна терапия по време на периода на проследяване при 161 пациенти от 282 (57%) в групата, получавала само ЛТ, и при 62 пациенти от 277 (22%) в групата, получавала TMZ и ЛТ.

По отношение на общата преживяемост коефициентът на риск (HR) е 1,59 (HR 1,33 – 1,91 при 95% CI) с log-rank p < 0,0001 в полза на групата, получавала TMZ. Очакваната 2-годишна преживяемост (26% срещу 10%) е по-висока за групата, получавала TMZ и ЛТ. Добавянето на TMZ към ЛТ, последвана от монотерапия с TMZ при лечението на пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, води до статистически значимо повишаване на общата преживяемост (OS) в сравнение със самостоятелна ЛТ (Фигура 1).



Фигура 1. Криви на Каплан-Майер за общата преживяемост (intent-to-treat популация)

Резултатите от изпитването не се отнасят до пациентите в лошо състояние (PS=2 по скалата на СЗО, n=70), където общата преживяемост и времето до прогресия са сходни и в двете групи. Все пак, изглежда, че и в тази група пациенти няма неоправдано високи рискове.

Рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Данните за клиничната ефикасност при болни с мултиформен глиобластом (функционално състояние по Karnofsky [KPS] ≥ 70), рецидивирал или прогресиращ след операция и лъчетерапия, са въз основа на две клинични изпитвания с перорален TMZ. Едното е неконтролирано изпитване при 138 пациенти (29% от тях са получавали предшестваща химиотерапия), а другото – рандомизирано, активно-контролирано изпитване с TMZ спрямо прокарбазин при общо 225 пациенти (67% от тях са получавали предшестваща химиотерапия с нитрозоурейни препарати). И при двете изпитвания първичната крайна точка е свободната от прогресия преживяемост, определена чрез ЯМР или неврологично влошаване. При неконтролираното проучване свободната от прогресия преживяемост на 6-ия месец е 19%, средната продължителност на преживяемостта без прогресия е 2,1 месеца, а средната обща преживяемост – 5,4 месеца. Степента на обективно повлияване (ORR), по преценка след ЯМР, е 8%.

При рандомизираното активно контролирано изпитване, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е значително по-висока в групата с TMZ, в сравнение с групата с прокарбазин (21% срещу 8%, съответно хи-квадрат $p = 0,008$) при средна продължителност на свободната от прогресия преживяемост съответно 2,89 и 1,88 месеца ($\log\text{-rank } p = 0,0063$). Средната преживяемост е съответно 7,34 и 5,66 месеца за TMZ и прокарбазин ($\log\text{-rank } p = 0,33$). Процентът на живите на 6-ия месец пациенти е значително по-висок в групата, лекувана с TMZ (60%), в сравнение с групата, лекувана с прокарбазин (44%) (хи-квадрат $p = 0,019$). При пациенти с предшестваща химиотерапия, е отчетен благоприятен ефект при участниците с KPS > 80 .

Данните за времето до влошаване на неврологичния статус дават предимство на TMZ пред прокарбазин, както и данните за времето до влошаване на общото състояние (понижаване на KPS под 70 или понижаването му с поне 30 точки). Средната продължителност на периода до прогресия при тези крайни точки е по-дълъг с 0,7 до 2,1 месеца в групата, лекувана с TMZ, отколкото в групата, лекувана с прокарбазин ($\log\text{-rank } p = < 0,01$ до 0,03).

Рецидивиращ анапластичен астроцитом

В многоцентрово проспективно изпитване II фаза за оценка на безопасността и ефикасността на пероралния TMZ за лечение на пациенти с първи рецидив на анапластичен астроцитом, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е 46%. Медианата на продължителността на преживяемост без прогресия е 5,4 месеца. Средната обща преживяемост е 14,6 месеца. Процентът на повлияни се от лечението пациенти, преценен при централната обработка на резултатите, е 35% (13 пълни ремисии и 43 частични ремисии) за intent-to-treat (ITT) популацията, $n=162$. При 43 пациенти е съобщено за стабилизиране на болестта. Шестмесечната преживяемост без проява на симптоми ITT популацията е 44% при медиана на преживяемост без проява на симптоми 4,6 месеца, което е сходно с резултатите за свободната от прогресия преживяемост. При пациентите, на които е направено хистологично изследване, резултатите за ефикасността са сходни. Постигането на рентгенологично обективен отговор или поддържането на свободно от прогресия състояние е свързано със запазено или подобро качество на живот.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3-18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Поносимостта към TMZ е сравнима с тази при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

TMZ се хидролизира спонтанно при физиологично рН, първоначално до активния метаболит 3-метил-(триазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамид (MTIC). MTIC се хидролизира спонтанно до 5-амино-имидазол-4-карбоксамид (AIC), известен междинен продукт в биосинтеза на пурины и нуклеинови киселини, и до метилхидразин, който се счита за активното алкилиращо съединение. Цитотоксичността на MTIC се отдава преди всичко на алкилиране на ДНК предимно на O⁶ и N⁷ място на гуанина. Експозицията на MTIC и AIC съответства приблизително на 2,4% и на 23% от AUC на TMZ. *In vivo* t_{1/2} на MTIC е подобен на този на TMZ – 1,8 часа.

Абсорбция

След перорално приложение при възрастни пациенти TMZ се абсорбира бързо, като пиковите концентрации се достигат най-рано 20 минути след прилагане (средно между 0,5 и 1,5 часа). След перорално приложение на маркиран с ¹⁴C TMZ средната екскреция с фецеса на ¹⁴C в продължение на 7 дни след приема е била 0,8%, което означава пълна абсорбция.

Разпределение

TMZ се свързва слабо с протеините (10-20%), поради което не се очаква да взаимодейства с вещества, свързващи се с протеините във висока степен.

Изследвания с позитрон-емисионен томограф (PET) при хора, както и предклиничните данни показват, че TMZ преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера и се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). Проникването в ЦСТ е потвърдено при един пациент. Бионаличността на TMZ в ЦСТ, преценена според AUC, е приблизително 30% от тази в плазмата, което съответства с данните при животни.

Елиминиране

Плазменият полуживот (t_{1/2}) е приблизително 1,8 часа. Главният път за елиминиране на ¹⁴C е бъбречният. След перорално приложение около 5 до 10% от дозата се излъчва непроменена в урината в продължение на 24 часа, а остатъкът се екскретира като темозоломидова киселина, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид AIC или неидентифицирани полярни метаболити.

Повишаването на плазмената концентрация е дозозависимо. Плазменият клирънс, обемът на разпределение и плазменият полуживот не зависят от дозата.

Специални популации

Популационният анализ на фармакокинетиката на TMZ показва, че плазменият клирънс на TMZ не зависи от възрастта, бъбречната функция или тютюнопушенето. В отделно фармакокинетично проучване плазмените фармакокинетичните профили на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане са сходни с наблюдаваните при болни с нормална чернодробна функция.

При педиатрични пациенти AUC е по-голяма в сравнение с възрастни; въпреки това максималната поносима доза (MTD) и за деца и възрастни е 1 000 mg/m² на цикъл.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания на токсичността при курс от един (5-дневен прием, 23-дневна пауза), 3 и 6 цикъла са провеждани при плъхове и кучета. Токсичните ефекти са основно върху костния мозък, лимфоретикуларната система, тестисите, храносмилателния тракт, а при по-високи дози, летални за 60% до 100% от плъховете и кучетата, е наблюдавана и дегенерация на ретината. Повечето увреждания, с изключение на тези на мъжката полова система и дегенерацията на ретината, са обратими. Все пак, понеже дозите, водещи до дегенерация на ретината, са от порядъка на леталната доза, както и поради факта, че при клинични проучвания не са

наблюдавани подобни нежелани ефекти, за тази проява на токсичност се смята, че не е клинично значима.

TMZ е ембриотоксичен, тератогенен и генотоксичен алкилиращ агент. TMZ е по-силно токсичен за плъхове и кучета, отколкото за хора, и терапевтичната доза се доближава до минималната летална доза за плъхове и кучета. Дозозависимата левкопения и тромбоцитопения изглежда е чувствителен показател за токсичността. При курсове от 6 цикъла при плъхове са наблюдавани голям брой неоплазми, включително карцином на гърдата, кератокантом на кожата, базоцелуларен карцином, докато при кучета не е наблюдавано развитие на тумори и преканцерози. Изглежда, че плъховете са особено чувствителни към канцерогенните ефекти на TMZ, като при тях тумори започват да възникват в рамките на 3 месеца от началото на лечението. Този латентен период е много кратък дори за алкилиращ агент.

Тестът за хромозомни аберации на Еймс със салмонела и тестът за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв показват мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна
силициев диоксид, колоиден безводен
натриев нишестен гликолат тип А
винена киселина
стеаринова киселина

Състав на капсулата:

желатин
титанов диоксид (E171)
жълт железен оксид (E 172)
индигокармин (E 132)
вода

Печатно мастило:

шеллак
черен железен оксид (E 172)
калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилка

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

Саше

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка

Бутилка от кафяво стъкло тип III със защитена от деца полипропиленова капачка запушалка, съдържаща 5 или 20 твърди капсули.

Бутилките съдържат торбичка със сушител.

Картонената опаковка съдържа една бутилка.

Саше

Саше от полиестер/алуминий/полиетилен (PET/alu/PE).

Всяко саше съдържа 1 твърда капсула.

Опаковка от 5 или 20 твърди капсули, запечатани поотделно в сашета.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите не трябва да се отварят. Ако някоя капсула се повреди, избягвайте контакт на праха с кожата и лигавиците. При контакт на кожата или лигавиците с Temozolomid Sandoz незабавно измийте засегнатия участък обилно с вода и сапун.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съхраняват капсулите на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/001
EU/1/10/617/002
EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 19 ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 20 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 20 mg темозоломид (*temozolomide*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 14,6 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсула)

Твърдите капсули имат бяло тяло, жълто капаче и са напечатани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ“. Върху тялото е отпечатан надпис „20“.

Всяка капсула е с дължина приблизително 11,4 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Temozolomide Sandoz е показан за лечение на:

- възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, едновременно с лъчетерапия (ЛТ), и след това, като монотерапия.
- деца над 3-годишна възраст, юноши и възрастни пациенти с малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом, рецидивирали или с белези на прогресия след стандартна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Temozolomide Sandoz трябва да се предписва само от лекари с опит в онкологичното лечение на мозъчни тумори.

Може да се приложи антиеметично лечение (вж. точка 4.4).

Дозировка

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Temozolomide Sandoz се прилага в комбинация с фокална лъчетерапия (във фазата на комбинирано лечение), след което – до 6 цикъла като монотерапия с темозоломид (TMZ) (фаза на монотерапия).

Фаза на комбинирано лечение

TMZ се прилага перорално в доза 75 mg/m² дневно в продължение на 42 дни едновременно с фокална лъчетерапия (60 Gy, разделени на 30 фракции). Не се препоръчва намаляване на дозата, но преценка за отлагане или прекъсване на лечението с TMZ трябва да се прави всяка седмица според критериите за хематологична и нехематологична токсичност. Прилагането на

TMZ може да бъде продължено през целия 42-дневен период на комбинирано лечение (максимум 49 дни), ако са изпълнени всички представени по-долу условия:

- абсолютен брой на неутрофилните гранулоцити (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$
- нехематологична токсичност според Общите критерии за токсичност (СТС) ≤ 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

По време на лечението ежеседмично трябва да се изследва пълна кръвна картина. Прекратяването или временното спиране на приема на TMZ по време на фазата на комбинирано лечение трябва да става въз основа на критериите за хематологична и нехематологична токсичност, изброени в Таблица 1.

Таблица 1. Прекратяване или прекъсване на приемана TMZ по време на комбинирано лечение с лъчетерапия и TMZ		
Токсичност	Временно спиране на приема на TMZ ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	$\geq 0,5$ и $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Тромбоцитен брой	≥ 10 и $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	2 степен по СТС	3 или 4 степен по СТС

а: лечението с TMZ може да бъде подновено, ако пациентът отговаря на следните критерии: Абсолютен брой на неутрофилите $> 1,5 \times 10^9/l$; тромбоцитен брой $> 100 \times 10^9/l$; нехематологична токсичност по СТС < 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене, повръщане).

Фаза на монотерапия

Четири седмици след приключване на фазата на комбинираното лечение TMZ + ЛТ, TMZ се прилага като монотерапия при максимум 6 цикъла. Дозата при Цикъл 1 (монотерапия) е 150 mg/m^2 еднократно дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23 дни без лечение. В началото на Цикъл 2 дозата се повишава до 200 mg/m^2 , ако нехематологичната токсичност по СТС за Цикъл 1 е ≤ 2 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане), абсолютният брой на неутрофилите е $\geq 1,5 \times 10^9/l$, тромбоцитният брой е $\geq 100 \times 10^9/l$. Ако в Цикъл 2 дозата не се повиши, не трябва да се повишава и в следващите цикли. Веднъж повишена, дозата остава 200 mg/m^2 дневно през първите 5 дни от всеки последващ цикъл, освен ако няма прояви на токсичност. Преценката за намаляване на дозата и прекратяване на лечението по време на монотерапията трябва да се прави според критериите, изброени в Таблица 2 и Таблица 3.

По време на курса на лечение на Ден 22 (21 дни след първата доза TMZ) трябва да се изследва пълна кръвна картина. Дозата трябва да бъде редуцирана или приложението прекратено според критериите в Таблица 3.

Таблица 2. Дозови нива на TMZ при монотерапия		
Дозово ниво	Доза TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ден}$)	Забележки
- 1	100	Намаляване поради предшестващи прояви на токсичност
0	150	Доза по време на Цикъл 1
1	200	Доза от Цикъл 2 до Цикъл 6 при липса на прояви на токсичност

Таблица 3. Намаляване на дозата при прекратяване на приема на TMZ при монотерапия		
Токсичност	Намаляване на TMZ с 1 дозово ниво ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	$< 1,0 \times 10^9/l$	Вижте „б”
Брой на тромбоцитите	$< 50 \times 10^9/l$	Вижте „б”
Нехематологична токсичност по CTC (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	3 степен по CTC	4 степен по CTC ^б

а: Дозовите нива на TMZ са представени в Таблица 2.

б: Приемът на TMZ трябва да се прекрати, ако:

- при дозово ниво -1 (100 mg/m^2) все още се наблюдава неприемливо висока токсичност
- след намаляване на дозата отново се наблюдава нехематологична токсичност от 3 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

Възрастни и педиатрични пациенти на или над 3-годишна възраст с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Един терапевтичен цикъл продължава 28 дни. При пациенти, които преди това не са подлагани на химиотерапия, TMZ се прилага перорално в доза 200 mg/m^2 веднъж дневно през първите 5 дни, като следват 23 дни прекъсване на терапията (общо 28 дни). При пациенти с предходна химиотерапия, началната доза е 150 mg/m^2 веднъж дневно, като по време на втория цикъл дозата се повишава до 200 mg/m^2 еднократно дневно в продължение на 5 дни, ако няма прояви на хематологична токсичност (вж. точка 4.4).

Специални популации

Педиатрична популация

При пациенти на възраст 3 или повече години TMZ трябва да се прилага само при рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом. Опитът при тези деца е много ограничен (вж. точки 4.4 и 5.1). Безопасността и ефикасността на TMZ при деца на възраст до 3 години не са установени. Липсват данни.

Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на TMZ е сравнима при пациенти с нормална чернодробна функция и при такива с леко или умерено чернодробно увреждане. Липсват данни за приложението на TMZ при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child) или с бъбречно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните особености на TMZ е малко вероятно да е необходима редукция на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с някаква степен на бъбречно увреждане. Въпреки това при такива пациенти TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичният анализ на популацията пациенти на възраст 19-78 години показва, че клирънсът на TMZ не се повлиява от възрастта. Въпреки това при пациенти в старческа възраст (> 70 -годишна възраст) може да съществува повишен риск от неутропения и тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Темозоломиде Sandoz твърди капсули трябва да се приема на гладно.

Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода и не трябва да се отварят или дъвчат.

Ако след приема се наблюдава повръщане, не трябва да се приема втора доза през същия ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към дакарбазин (DTIC).

Тежка миелосупресия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Опортюнистични инфекции и повторно активиране на инфекции

По време на лечението с TMZ (вж. раздел 4.8) са наблюдавани опортюнистични инфекции (като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*) и повторно активиране на инфекции (като вирус на хепатит В (HBV), цитомегаловирус (CMV)).

Херпетичен менингоенцефалит

В постмаркетинговия период са наблюдавани случаи на херпетичен менингоенцефалит (включително летални случаи) при пациенти, които приемат TMZ в комбинация с лъчетерапия, включително случаи на съпътстващо приложение на стероиди.

Пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*

При пилотно изпитване на удължената 42-дневна схема е установено, че пациентите, подложени на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ са с повишен риск от развитие на пневмоцистна пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Поради това е необходима профилактика на РСР при всички пациенти, подлагани на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ по 42-дневната схема (при максимум 49 дни), независимо от лимфоцитния брой. Ако се развие лимфопения, профилактиката трябва да продължи до подобряване на лимфопенията до степен ≤ 1 .

При дълги терапевтични схеми с TMZ може да се наблюдава повишена честота на РСР. Все пак всички пациенти, приемащи TMZ, особено тези, приемащи и стероиди, трябва да се следят внимателно за развитие на РСР, без значение от терапевтичната схема. Има съобщения за случаи на фатална респираторна недостатъчност при пациенти, приемащи TMZ, и по-специално – в комбинация с дексаметазон или други стероиди.

HBV

Докладвано е повторно активиране на хепатит, причинен от вируса на хепатит В (HBV), в някои случаи водещо до смърт. Преди да се започне лечение при пациенти с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване), трябва да се проведат консултации с експерти по чернодробни заболявания. По време на лечението пациентите трябва да бъдат подложени на адекватно наблюдение и овладяване на състоянието.

Хепатотоксичност

При пациенти, лекувани с TMZ се съобщава за чернодробни увреждания, включително фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Необходимо е провеждане на изходни изследвания на чернодробната функция, преди започване на лечението. Ако са абнормни, лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск, преди да назначи темозоломид, включително да оцени вероятността за фатална чернодробна недостатъчност. При пациенти на 42-дневен цикъл на лечение изследванията на чернодробна функция трябва да се повторят в средата на цикъла. Изследванията на чернодробната функция трябва да се правят на всички пациенти след всеки терапевтичен цикъл. При пациенти със значими аномалии на чернодробната функция лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск от продължаване на лечението. Чернодробна токсичност може да се появи няколко седмици или повече след последното лечение с темозоломид.

Злокачествени заболявания

Има съобщения и за много редки случаи на миелодиспластичен синдром и вторични неоплазии, включително миелоидна левкемия (вж. точка 4.8).

Антиеметично лечение

Гаденето и повръщането са много чести при прием на TMZ. Антиеметично лечение може да се приложи преди или след приема на TMZ.

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом:

Антиеметична профилактика се препоръчва преди първата доза по време на комбинираната фаза и изрично се препоръчва по време на фазата на монотерапия.

Пациенти с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Пациентите с тежко повръщане (3 или 4 степен) при предишни терапевтични цикли може да се нуждаят от антиеметична терапия.

Лабораторни показатели

Възможно е пациентите, лекувани с TMZ, да развият миелосупресия, включително продължителна панцитопения, която може да доведе до апластична анемия, в някои случаи с фатален изход. В някои случаи, едновременната експозиция на лекарствени продукти, във връзка с апластична анемия, включително карбамазепин, фенитоин и сулфаметоксазол/триметоприм, усложнява оценката. Преди да започнат прием на лекарствения продукт, пациентите трябва да отговарят на следните лабораторни показатели: абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитен брой $\geq 100 \times 10^9/l$. Пълна кръвна картина трябва да се изследва на Ден 22 (21 дни след първата доза) или в рамките на 48 часа от този ден, след което да се изследва ежеседмично, докато абсолютният брой на неутрофилите стане $> 1,5 \times 10^9/l$, а броят на тромбоцитите $> 100 \times 10^9/l$. Ако абсолютният брой на неутрофилите падне до $< 1,0 \times 10^9/l$ или броят на тромбоцитите достигне $< 50 \times 10^9/l$ по време на който и да е цикъл, при следващия цикъл дозата трябва да бъде редуцирана с едно дозово ниво (вж. точка 4.2). Дозовите нива са 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 и 200 mg/m^2 . Най-ниската препоръчвана доза е 100 mg/m^2 .

Педиатрична популация

Липсва клиничен опит с TMZ при деца под 3-годишна възраст. Опитът с по-големи деца и юноши е много ограничен (вж. точки 4.2 и 5.1).

Пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години)

Пациентите в старческа възраст изглежда са с повишен риск от развитие на неутропения и тромбоцитопения, в сравнение с по-млади пациенти. Следователно при пациенти в старческа възраст TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти от женски пол

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Пациенти от мъжки пол

Мъжете, лекувани с TMZ, трябва да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приемането на последната доза и да потърсят съвет за замразяване на сперма преди началото на лечението (вж. точка 4.6).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В отделно проучване фаза I прилагането на TMZ с ранитидин не променя абсорбцията на темозоломид или бионаличността на активния му метаболит монометил триазеноимидазол карбоксамид (MTIC).

Приемът на TMZ с храна води до намаляване с 33% на C_{max} и намаляване с 9% на площта под кривата на плазмената концентрация (AUC).

Понеже не може да се изключи, че промяната на C_{max} е клинично значима, Temozolomide Sandoz трябва да се приема без храна.

С популяционен фармакокинетичен анализ при клинични проучвания фаза II е установено, че едновременният прием с дексаметазон, прохлорперазин, фенитоин, карбамазепин, ондансетрон, H_2 -рецепторни антагонисти или фенобарбитал не променя клирънса на TMZ. Едновременният прием с валпроева киселина е свързан с малко, но статистически значимо намаление на клирънса на TMZ.

Не са правени проучвания, които да определят ефекта на TMZ върху метаболизма или елиминирането на други лекарствени продукти. Все пак, тъй като TMZ не се метаболизира в черния дроб и се свързва в ниска степен с плазмените протеини, е малко вероятно да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Употребата на TMZ в комбинация с други миелосупресивни препарати може да повиши риска от миелосупресия.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни при бременни жени. Предклинични проучвания при плъхове и зайци, получили доза от 150 mg/m² показват тератогенност и/или ембриотоксичност (вж. точка 5.3).

Temozolomide Sandoz не трябва да се прилага при бременни жени. Ако се налага прием по време на бременност, пациентката трябва да бъде запозната с потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали TMZ се екскретира в кърмата; поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с TMZ.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Фертилитет при мъжете

TMZ може да покаже генотоксични ефекти. Поради това мъжете, лекувани с него, трябва да използват ефективни контрацептивни средства и да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приема на последната доза и да потърсят съвет за криоконсервиране на сперма преди началото на лечението поради риска от развитие на необратим инфертилитет в резултат от лечението с TMZ.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TMZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини поради умора и сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Опит от клинични изпитвания

При пациенти, лекувани с TMZ в клинични изпитвания, най-честите нежелани реакции са гадене, повръщане, констипация, анорексия, главоболие, отпадналост, гърчове и обриви. За повечето хематологични нежелани реакции, има чести съобщения, като под Таблица 4 са посочени честотите на лабораторните находки от 3-4 степен.

При пациенти с рецидивирал или прогресиращ глиом, гадене (43%) и повръщане (36%) обикновено са от 1 или 2 степен (0-5 епизода на повръщане за 24 часа) и са или самоограничаващи се, или лесно поддаващи се на контрол със стандартна антиеметична терапия. Честотата на тежко гадене и повръщане е 4%.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 4 са представени нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания и съобщени от пост-маркетингова употреба на TMZ. Тези реакции са групирани по системно-органични класове и честота. Групирането по честота се определя по следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид	
Инфекции и инфестации	
Чести:	Инфекции, херпес зостер, фарингит ^a , орална кандидоза
Нечести:	Опортюнистична инфекция (включително РСР), сепсис [†] , херпетичен менингоенцефалит [†] , CMV инфекция, CMV реактивиране, хепатит В вирус [†] , херпес симплекс, реактивиране на инфекция, ранева инфекция, гастроентерит ^b
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	
Нечести:	Миелодиспластичен синдром (МДС), вторични малигнени заболявания, включително миелоидна левкемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, лимфопения, левкопения, анемия
Нечести:	Продължителна панцитопения, апластична анемия [†] , панцитопения, петехии
Нарушения на имунната система	
Чести:	Алергична реакция
Нечести:	Анафилаксия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Кушингоиден хабитус ^c
Нечести:	Безвкусен диабет
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия
Нечести:	Хипокалиемия, повишена алкална фосфатаза
Психични нарушения	
Чести:	Възбуда, амнезия, депресия, тревожност, объркване, безсъние
Нечести:	Поведенческо разстройство, емоционална лабилност, халюцинации, апатия
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Гърчове, хемипареза, афазия/дисфазия, главоболие
Чести:	Атаксия, нарушение на равновесието, когнитивно увреждане, нарушение на концентрацията, понижено ниво на съзнанието, замайване, хипоестезия, нарушение на паметта, неврологично нарушение, невропатия ^d , парестезии, сънливост, нарушения на говора, извратен вкус, тремор

Нечести:	Епилептичен статус, хемиплегия, екстрапирамидно нарушение, паросмия, нарушение на походката, хиперестезия, сетивно разстройство, нарушение на координацията
Нарушения на очите	
Чести:	Хемианопия, замъглено виждане, нарушение на зрението ^e , дефект в зрителното поле, диплопия, болка в окото
Нечести:	Намаление на зрителната острота, сухота в очите
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Глухота ^f , световъртеж, шум в ушите, болка в ухото ^g
Нечести:	Увреждане на слуха, хиперакузис, среден отит
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Палпитация
Съдови нарушения	
Чести:	Кръвоизлив, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, хипертония
Нечести:	Мозъчен кръвоизлив, зачервяване, топли вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Пневмония, диспнея, синусит, бронхит, кашлица, инфекция на горните дихателни пътища
Нечести:	Респираторна недостатъчност [†] , интерстициален пневмонит/пневмонит, белодробна фиброза, назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, констипация, гадене, повръщане
Чести:	Стоматит, болка в корема ^h , диспепсия, дисфагия
Нечести:	Раздуване на корема, инконтиненция на фекалии, стомашно-чревно нарушение, хемороиди, сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести:	Чернодробна недостатъчност [†] , чернодробно увреждане, хепатит, холестаза, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Обрив, алоpecia
Чести:	Еритем, суха кожа, сърбеж
Нечести:	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, еритродермия, ексфолиация на кожата, фоточувствителност, уртикария, екзантем, дерматит, засилено потене, нарушение на пигментацията
С неизвестна честота:	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Миопатия, мускулна слабост, артралгия, болка в гърба, костно-мускулна болка, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия, инконтиненция на урина

Нечести:	Дизурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Вагинален кръвоизлив, менорагия, аменорея, вагинит, болка в гърдите, импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора
Чести:	Повишена температура, грипозни симптоми, астения, неразположение, болка, оток, периферен оток ⁱ
Нечести:	Задълбочаване на заболяването, тръпки, оток на лицето, промяна в цвета на езика, жажда, нарушение на зъбите
Изследвания	
Чести:	Повишаване на чернодробните ензими ^j , понижено тегло, повишено тегло
Нечести:	Повишена гама-глутамилтрансфераза
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести:	Радиационно увреждане ^k

^a Включва фарингит, назофарингит, Стрептококов фарингит

^b Включва гастроентерит, вирусен гастроентерит

^c Включва кушингоиден хабитус, синдром на Кушинг

^d Включва невропатия, периферна невропатия, полиневропатия, периферна сензорна невропатия, периферна двигателна невропатия

^e Включва нарушено зрение, нарушения на очите

^f Включва глухота, двустранна глухота, невросензорна глухота, едностранна глухота

^g Включва болка в ухото, дискомфорт в ухото

^h Включва болка в корема, болки в долната част на корема, болки в горната част на корема, коремна дискомфорт

ⁱ Включва периферен оток, периферно подуване

^j Включва повишени показатели на чернодробната функция, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишаване на чернодробните ензими

^k Включва радиационно увреждане, радиационно увреждане на кожата

[†] Включва случаи с фатален изход

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Лабораторни резултати

Наблюдавана е миелосупресия (неутропения и тромбоцитопения), която е дозоограничаващата токсичност при повечето цитостатици, включително и TMZ. При анализа на лабораторните отклонения и нежеланите събития при комбинирано лечение и при монотерапия е установено, че неутропении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 8% от пациентите. Тромбоцитопении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 14% от пациентите, получаващи TMZ.

Рецидивиращ или прогресиращ малигнен глиом

Лабораторни резултати

Тромбоцитопения от 3 или 4 степен и неутропения са наблюдавани съответно при 19% и 17% от пациентите, лекувани за малигнен глиом. Те са довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с TMZ съответно при 8% и 4% от пациентите. Миелосупресията е предвидима (обикновено през първите няколко цикъла, с максимум между ден 21 и ден 28), като възстановяването е бързо, обикновено за 1-2 седмици. Няма данни за кумулативна

миелосупресия. Тромбоцитопенията може да повиши риска от кръвоизливи, а неутропенията или левкопенията могат да повишат риска от инфекции.

Пол

При направен популационен фармакокинетичен анализ на данните от клинични изпитвания, са обработени данните на 101 жени и 169 мъже, при които са известни най-ниските стойности на неутрофилите, както и данните за 110 жени и 174 мъже, при които са известни най-ниските стойности на тромбоцитите. Честотата на неутропенията от 4 степен (абсолютен неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9/l$) съответно при жени и мъже по време на първия цикъл, е 12% срещу 5%, а на тромбоцитопенията от 4 степен ($< 20 \times 10^9/l$) – съответно 9% срещу 3%. Според данните за 400 пациенти с рецидив на малигнен глиом по време на първия цикъл неутропения от 4 степен е развита при 8% от жените срещу 4% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 8% от жените срещу 3% от мъжете. В проучване при 288 пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом по време на първия цикъл от лечението неутропения от 4 степен е развита при 3% от жените срещу 0% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 1% от жените срещу 0% от мъжете.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3 – 18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Въпреки, че данните са ограничени, поносимостта при деца се очаква да бъде същата както при възрастни. Безопасността на TMZ при деца на възраст под 3 години не е установена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При пациенти клинично са оценявани дози от 500, 750, 1 000 и 1 250 mg/m² (обща доза за 5-дневен цикъл). Доза-ограничаващата токсичност е хематологичната токсичност и за такава се съобщава при всеки дозов режим, но при по-високи дози се очаква да е по-тежка. Един от пациентите е приемал свръхдоза от 10 000 mg (обща доза за единичен 5-дневен цикъл) и съобщените нежелани реакции са панцитопения, пирексия, мултиорганна недостатъчност и смърт. Съобщава се за пациенти, приемали препоръчваната доза в продължение на повече от 5 дни (до 64 дни), като съобщените странични събития включват костномозъчна супресия със или без инфекция, в някои случаи тежка и протрахирана и довела до смърт. В случай на предозиране е необходимо да се направи оценка на хематологичния статус. При нужда трябва да се осигури поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства – Други алкилиращи средства, АТС код: L01AX03

Механизъм на действие

Темозоломид е триазен, който при физиологично рН претърпява бързо химично превръщане в активното съединение монометил триазеноимидазол карбоксамид (МТИС). Смята се, че цитотоксичността на МТИС се дължи предимно на алкилирането на гуанина на място О⁶ с допълнително алкилиране на място N⁷. Смята се, че в последващото развитие на цитотоксични лезии участва и аберантно репарирание на метиловата група.

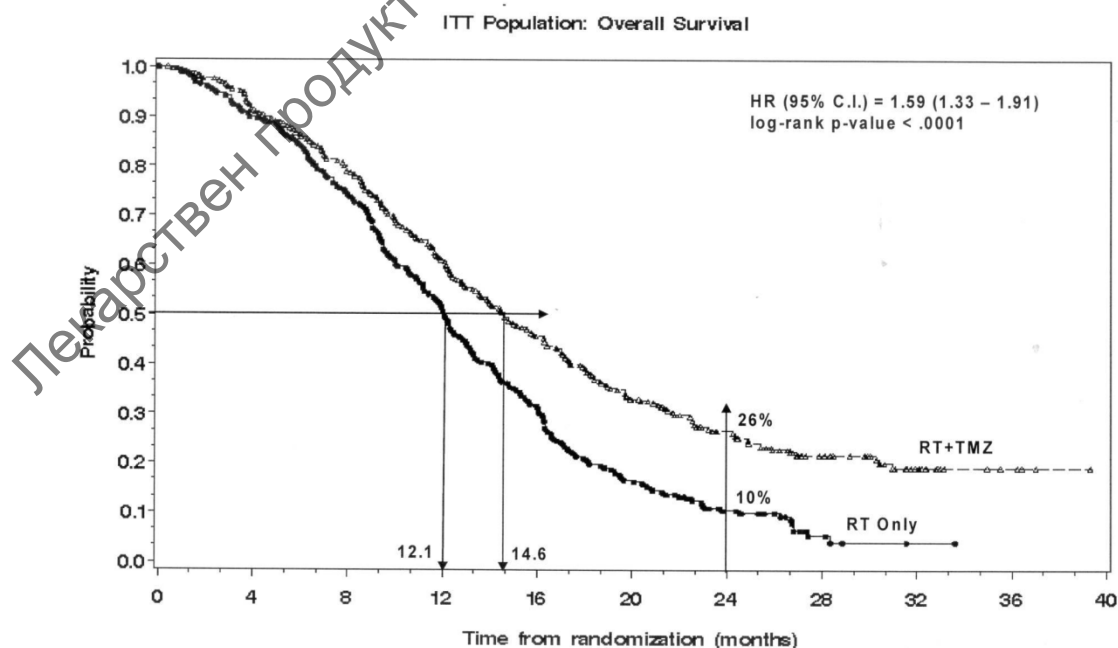
Клинична ефикасност и безопасност

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Общо 573 пациенти са рандомизирани да получават или TMZ + ЛТ (n=287), или само ЛТ (n=286). Пациентите в групата на TMZ с ЛТ, са получавали едновременно TMZ (75 mg/m²) веднъж дневно, като са започвали в първия ден на ЛТ и са продължавали до последния ден на ЛТ - в продължение на 42 дни (при максимален период 49 дни). След това са преминавали на монотерапия с TMZ (150 -200 mg/m²) от 1 до 5 ден на всеки 28-дневен цикъл при максимум 6 цикъла, като монотерапията е започвала 4 седмици след края на ЛТ. Пациентите от контролната група са получавали само ЛТ. Профилактика на пневмоцистна пневмония *Pneumocystis jirovecii* (PCP) е необходима по време на ЛТ, както и при комбинираното лечение с TMZ.

TMZ е прилаган като адювантна терапия по време на периода на проследяване при 161 пациенти от 282 (57%) в групата, получавала само ЛТ, и при 62 пациенти от 277 (22%) в групата, получавала TMZ и ЛТ.

По отношение на общата преживяемост коефициентът на риск (HR) е 1,59 (HR 1,33 – 1,91 при 95% CI) с log-rank p < 0,0001 в полза на групата, получавала TMZ. Очакваната 2-годишна преживяемост (26% срещу 10%) е по-висока за групата, получавала TMZ и ЛТ. Добавянето на TMZ към ЛТ, последвана от монотерапия с TMZ при лечението на пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, води до статистически значимо повишаване на общата преживяемост (OS) в сравнение със самостоятелна ЛТ. (Фигура 1).



Фигура 1. Криви на Каплан-Майер за общата преживяемост (intent-to-treat популация)

Резултатите от изпитването не се отнасят до пациентите в лошо състояние (PS=2 по скалата на СЗО, n=70), където общата преживяемост и времето до прогресия са сходни и в двете групи. Все пак, изглежда, че и в тази група пациенти няма неоправдано високи рискове.

Рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Данните за клиничната ефикасност при болни с мултиформен глиобластом (функционално състояние по Karnofsky [KPS] ≥ 70), рецидивирал или прогресиращ след операция и лъчетерапия, са въз основа на две клинични изпитвания с перорален TMZ. Едното е неконтролирано изпитване при 138 пациенти (29% от тях са получавали предшестваща химиотерапия), а другото - рандомизирано, активно-контролирано изпитване с TMZ спрямо прокарбазин при общо 225 пациенти (67% от тях са получавали предшестваща химиотерапия с нитрозоурейни препарати). И при двете изпитвания първичната крайна точка е свободната от прогресия преживяемост, определена чрез ЯМР или неврологично влошаване. При неконтролираното изпитване свободната от прогресия преживяемост на 6-ия месец е 19%, средната продължителност на преживяемостта без прогресия е 2,1 месеца, а средната обща преживяемост – 5,4 месеца. Степента на обективно повлияване (ORR), по преценка след ЯМР, е 8%.

При рандомизираното активно контролирано изпитване, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е значително по-висока в групата с TMZ, в сравнение с групата с прокарбазин (21% срещу 8%, съответно хи-квадрат $p = 0,008$) при средна продължителност на свободната от прогресия преживяемост съответно 2,89 и 1,88 месеца (log-rank $p < 0,0063$). Средната преживяемост е съответно 7,34 и 5,66 месеца за TMZ и прокарбазин (log-rank $p = 0,33$). Процентът на живите на 6-ия месец пациенти е значително по-висок в групата, лекувана с TMZ (60%), в сравнение с групата, лекувана с прокарбазин (44%) (хи-квадрат $p = 0,019$). При пациенти с предшестваща химиотерапия, е отчетен благоприятен ефект при участниците с KPS > 80 .

Данните за времето до влошаване на неврологичния статус дават предимство на TMZ пред прокарбазин, както и данните за времето до влошаване на общото състояние (понижаване на KPS под 70 или понижаването му с поне 30 точки). Средната продължителност на периода до прогресия при тези крайни точки е по-дълъг с 0,7 до 2,1 месеца в групата, лекувана с TMZ, отколкото в групата, лекувана с прокарбазин (log-rank $p = < 0,01$ до 0,03).

Рецидивиращ анапластичен астроцитом

В многоцентрово проспективно изпитване фаза II за оценка на безопасността и ефикасността на пероралния TMZ за лечение на пациенти с първи рецидив на анапластичен астроцитом, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е 46%. Медианата на продължителността на преживяемост без прогресия е 5,4 месеца. Средната обща преживяемост е 14,6 месеца. Процентът на повлияли се от лечението пациенти, преценен при централната обработка на резултатите, е 35% (13 пълни ремисии и 43 частични ремисии) за intent-to-treat (ITT) популацията, n=162. При 43 пациенти е съобщено за стабилизиране на болестта. Шестмесечната преживяемост без проява на симптоми ITT популацията е 44% при медиана на преживяемост без проява на симптоми 4,6 месеца, което е сходно с резултатите за свободната от прогресия преживяемост. При пациентите, на които е направено хистологично изследване, резултатите за ефикасността са сходни. Постигането на рентгенологично обективен отговор или поддържането на свободно от прогресия състояние е свързано със запазено или подобро качество на живот.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3-18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Поносимостта към TMZ е сравнима с тази при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

TMZ се хидролизира спонтанно при физиологично рН, първоначално до активния метаболит 3-метил-(триазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамид (MTIC). MTIC се хидролизира спонтанно до 5-амино-имидазол-4-карбоксамид (AIC), известен междинен продукт в биосинтеза на пурины и нуклеинови киселини, и до метилхидразин, който се счита за активното алкилиращо съединение. Цитотоксичността на MTIC се отдава преди всичко на алкилиране на ДНК предимно на O⁶ и N⁷ място на гуанина. Експозицията на MTIC и AIC съответства приблизително на 2,4% и на 23% от AUC на TMZ. *In vivo* t_{1/2} на MTIC е подобен на този на TMZ – 1,8 часа.

Абсорбция

След перорално приложение при възрастни пациенти TMZ се абсорбира бързо, като пиковите концентрации се достигат най-рано 20 минути след прилагане (средно между 0,5 и 1,5 часа). След перорално приложение на маркиран с ¹⁴C TMZ средната екскреция с фекаса на ¹⁴C в продължение на 7 дни след приема е била 0,8%, което означава пълна абсорбция.

Разпределение

TMZ се свързва слабо с протеините (10-20%), поради което не се очаква да взаимодейства с вещества, свързващи се с протеините във висока степен.

Изследвания с позитрон-емисионен томограф (PET) при хора, както и предклинични данни показват, че TMZ преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера и се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). Проникването в ЦСТ е потвърдено при един пациент. Бионаличността на TMZ в ЦСТ, преценена според AUC, е приблизително 30% от тази в плазмата, което съответства с данните при животни.

Елиминиране

Плазменият полуживот (t_{1/2}) е приблизително 1,8 часа. Главният път за елиминиране на ¹⁴C е бъбречният. След перорално приложение около 5 до 10% от дозата се излъчва непроменена в урината в продължение на 24 часа, а остатъкът се екскретира като темозоломидова киселина, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид (AIC) или неидентифицирани полярни метаболити. Повишаването на плазмената концентрация е дозозависимо. Плазменият клирънс, обемът на разпределение и плазменият полуживот не зависят от дозата.

Специални популации

Популационният анализ на фармакокинетиката на TMZ показва, че плазменият клирънс на TMZ не зависи от възрастта, бъбречната функция или тютюнопушенето. В отделно фармакокинетично проучване плазмените фармакокинетичните профили на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане са сходни с наблюдаваните при болни с нормална чернодробна функция.

При педиатрични пациенти AUC е по-голяма в сравнение с възрастни; въпреки това максималната поносима доза (MTD) и за деца и възрастни е 1 000 mg/m² на цикъл.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания на токсичността при курс от един (5-дневен прием, 23-дневна пауза), 3 и 6 цикъла са провеждани при плъхове и кучета. Токсичните ефекти са основно върху костния мозък, лимфоретикуларната система, тестисите, храносмилателния тракт, а при по-високи дози, летални за 60% до 100% от плъховете и кучетата, е наблюдавана и дегенерация на ретината. Повечето увреждания, с изключение на тези на мъжката полова система и дегенерацията на

ретината, са обратими. Все пак, понеже дозите, водещи до дегенерация на ретината, са от порядъка на леталната доза, както и поради факта, че при клинични проучвания не са наблюдавани подобни нежелани ефекти, за тази проява на токсичност се смята, че не е клинично значима.

TMZ е ембриотоксичен, тератогенен и генотоксичен алкилиращ агент. TMZ е по-силно токсичен за плъхове и кучета, отколкото за хора, и терапевтичната доза се доближава до минималната летална доза за плъхове и кучета. Дозозависимата левкопения и тромбоцитопения изглежда е чувствителен показател за токсичността. При курсове от 6 цикъла при плъхове са наблюдавани голям брой неоплазми, включително карцином на гърдата, кератокантом на кожата, базоцелуларен карцином, докато при кучета не е наблюдавано развитие на тумори и преканцерози. Изглежда, че плъховете са особено чувствителни към канцерогенните ефекти на TMZ, като при тях тумори започват да възникват в рамките на 3 месеца от началото на лечението. Този латентен период е много кратък дори за алкилиращ агент.

Тестът за хромозомни аберации на Еймс със салмонела и тестът за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв показват мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна
силициев диоксид, колоиден безводен
натриев нишестен гликолат тип А
винена киселина
стеаринова киселина

Състав на капсулата:

желатин
титанов диоксид (E 171)
жълт железен оксид (E 172)
вода

Печатно мастило:

шеллак
черен железен оксид (E 172)
калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилка

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

Саше

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка

Бутилка от кафяво стъкло тип III със защитена от деца полипропиленова капачка запушалка, съдържаща 5 или 20 твърди капсули.

Бутилките съдържат торбичка със сушител.

Картонената опаковка съдържа една бутилка.

Саше

Саше от полиестер/алуминий/полиетилен (PET/alu/PE).

Всяко саше съдържа 1 твърда капсула.

Опаковка от 5 или 20 твърди капсули, запечатани поотделно в сашета.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите не трябва да се отварят. Ако някоя капсула се повреди, избягвайте контакт на праха с кожата и лигавиците. При контакт на кожата или лигавиците с Temozolomid Sandoz незабавно измийте засегнатия участък обилно с вода и сапун.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съхраняват капсулите на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/005
EU/1/10/617/006
EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 19 ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 100 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 100 mg темозоломид (*temozolomide*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 73 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсулата)

Твърдите капсули имат бяло тяло, розово капаче и са напечатани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ“. Върху тялото е отпечатан надпис „100“.

Всяка капсула е с дължина около 15,8 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Temozolomide Sandoz е показан за лечение на:

- възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, едновременно с лъчетерапия (ЛТ), и след това, като монотерапия.
- деца над 3-годишна възраст, юноши и възрастни пациенти с малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом, рецидивирали или с белези на прогресия след стандартна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Temozolomide Sandoz трябва да се предписва само от лекари с опит в онкологичното лечение на мозъчни тумори.

Може да се приложи антиеметично лечение (вж. точка 4.4).

Дозировка

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Temozolomide Sandoz се прилага в комбинация с фокална лъчетерапия (във фазата на комбинирано лечение), след което – до 6 цикъла като монотерапия с темозоломид (TMZ) (фаза на монотерапия).

Фаза на комбинирано лечение

TMZ се прилага перорално в доза 75 mg/m² дневно в продължение на 42 дни едновременно с фокална лъчетерапия (60 Gy, разделени на 30 фракции). Не се препоръчва намаляване на дозата, но преценка за отлагане или прекъсване на лечението с TMZ трябва да се прави всяка седмица според критериите за хематологична и нехематологична токсичност. Прилагането на

TMZ може да бъде продължено през целия 42-дневен период на комбинирано лечение (максимум 49 дни), ако са изпълнени всички представени по-долу условия:

- абсолютен брой на неутрофилните гранулоцити (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$
- нехематологична токсичност според Общите критерии за токсичност (СТС) ≤ 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

По време на лечението ежеседмично трябва да се изследва пълна кръвна картина. Прекратяването или временното спиране на приема на TMZ по време на фазата на комбинирано лечение трябва да става въз основа на критериите за хематологична и нехематологична токсичност, изброени в Таблица 1.

Таблица 1. Прекратяване или прекъсване на приемана TMZ по време на комбинирано лечение с лъчетерапия и TMZ		
Токсичност	Временно спиране на приема на TMZ ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	$\geq 0,5$ и $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Брой на тромбоцитите	≥ 10 и $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	2 степен по СТС	3 или 4 степен по СТС

а: лечението с TMZ може да бъде подновено, ако пациентът отговаря на следните критерии: Абсолютен брой на неутрофилите $> 1,5 \times 10^9/l$; брой на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9/l$; нехематологична токсичност по СТС < 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене, повръщане).

Фаза на монотерапия

Четири седмици след приключване на фазата на комбинираното лечение TMZ + ЛТ, TMZ се прилага като монотерапия при максимум 6 цикъла. Дозата при Цикъл 1 (монотерапия) е 150 mg/m^2 еднократно дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23 дни без лечение. В началото на Цикъл 2 дозата се повишава до 200 mg/m^2 , ако нехематологичната токсичност по СТС за Цикъл 1 е ≤ 2 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане), абсолютният брой на неутрофилите е $\geq 1,5 \times 10^9/l$, тромбоцитният брой е $\geq 100 \times 10^9/l$. Ако в Цикъл 2 дозата не се повиши, не трябва да се повишава и в следващите цикли. Веднъж повишена, дозата остава 200 mg/m^2 дневно през първите 5 дни от всеки последващ цикъл, освен ако няма прояви на токсичност. Преценката за намаляване на дозата и прекратяване на лечението по време на монотерапията трябва да се прави според критериите, изброени в Таблица 2 и Таблица 3.

По време на курса на лечение на Ден 22 (21 дни след първата доза TMZ) трябва да се изследва пълна кръвна картина. Дозата трябва да бъде редуцирана или приложението прекратено според критериите в Таблица 3.

Таблица 2. Дозови нива на TMZ при монотерапия		
Дозово ниво	Доза TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ден}$)	Забележки
- 1	100	Намаляване поради предшестващи прояви на токсичност
0	150	Доза по време на Цикъл 1
1	200	Доза от Цикъл 2 до Цикъл 6 при липса на прояви на токсичност

Таблица 3. Намаляване на дозата при прекратяване на приема на TMZ при монотерапия		
Токсичност	Намаляване на TMZ с 1 дозово ниво ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Вижте „б“
Брой на тромбоцитите	< 50 x 10 ⁹ /l	Вижте „б“
Нехематологична токсичност по CTC (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	3 степен по CTC	4 степен по CTC ^б

а: Дозовите нива на TMZ са представени в Таблица 2.

б: Приемът на TMZ трябва да се прекрати, ако:

- при дозово ниво -1 (100 mg/m²) все още се наблюдава неприемливо висока токсичност
- след намаляване на дозата отново се наблюдава нехематологична токсичност от 3 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

Възрастни и педиатрични пациенти на или над 3-годишна възраст с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Един терапевтичен цикъл продължава 28 дни. При пациенти, които преди това не са подлагани на химиотерапия, TMZ се прилага перорално в доза 200 mg/m² веднъж дневно през първите 5 дни, като следват 23 дни прекъсване на терапията (общо 28 дни). При пациенти с предходна химиотерапия, началната доза е 150 mg/m² веднъж дневно, като по време на втория цикъл дозата се повишава до 200 mg/m² еднократно дневно в продължение на 5 дни, ако няма прояви на хематологична токсичност (вж. точка 4.4).

Специални популации

Педиатрична популация

При пациенти на възраст 3 или повече години TMZ трябва да се прилага само при рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом. Опитът при тези деца е много ограничен (вж. точки 4.4 и 5.1). Безопасността и ефикасността на TMZ при деца на възраст до 3 години не са установени. Липсват данни.

Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на TMZ е сравнима при пациенти с нормална чернодробна функция и при такива с леко или умерено чернодробно увреждане. Липсват данни за приложението на TMZ при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child) или с бъбречно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните особености на TMZ е малко вероятно да е необходима редукция на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с някаква степен на бъбречно увреждане. Въпреки това при такива пациенти TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичният анализ на популацията пациенти на възраст 19-78 години показва, че клирънсът на TMZ не се повлиява от възрастта. Въпреки това при пациенти в старческа възраст (> 70-годишна възраст) може да съществува повишен риск от неутропения и тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Темозоломиде Sandoz твърди капсули трябва да се приема на гладно.

Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода и не трябва да се отварят или дъвчат.

Ако след приема се наблюдава повръщане, не трябва да се приема втора доза през същия ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към дакарбазин (DTIC).

Тежка миелосупресия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Опортюнистични инфекции и повторно активиране на инфекции

По време на лечението с TMZ (вж. раздел 4.8) са наблюдавани опортюнистични инфекции (като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*) и повторно активиране на инфекции (като вирус на хепатит В (HBV), цитомегаловирус (CMV)).

Херпетичен менингоенцефалит

В постмаркетинговия период са наблюдавани случаи на херпетичен менингоенцефалит (включително летални случаи) при пациенти, които приемат TMZ в комбинация с лъчетерапия, включително случаи на съпътстващо приложение на стероиди.

Пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*

При пилотно изпитване на удължената 42-дневна схема е установено, че пациентите, подложени на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ са с повишен риск от развитие на пневмоцистна пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Поради това е необходима профилактика на PCP при всички пациенти, подлагани на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ по 42-дневната схема (при максимум 49 дни), независимо от лимфоцитния брой. Ако се развие лимфопения, профилактиката трябва да продължи до подобряване на лимфопенията до степен ≤ 1 .

При дълги терапевтични схеми с TMZ може да се наблюдава повишена честота на PCP. Все пак всички пациенти, приемащи TMZ, особено тези, приемащи и стероиди, трябва да се следят внимателно за развитие на PCP, без значение от терапевтичната схема. Има съобщения за случаи на фатална респираторна недостатъчност при пациенти, приемащи TMZ, и по-специално – в комбинация с дексаметазон или други стероиди.

HBV

Докладвано е повторно активиране на хепатит, причинен от вируса на хепатит В (HBV), в някои случаи водещо до смърт. Преди да се започне лечение при пациенти с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване), трябва да се проведат консултации с експерти по чернодробни заболявания. По време на лечението пациентите трябва да бъдат подложени на адекватно наблюдение и овладяване на състоянието.

Хепатотоксичност

При пациенти, лекувани с TMZ се съобщава за чернодробни увреждания, включително фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Необходимо е провеждане на изходни изследвания на чернодробната функция, преди започване на лечението. Ако са абнормни, лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск, преди да назначи темозоломид, включително да оцени вероятността за фатална чернодробна недостатъчност. При пациенти на 42-дневен цикъл на лечение изследванията на чернодробна функция трябва да се повторят в средата на цикъла. Изследванията на чернодробната функция трябва да се правят на всички пациенти след всеки терапевтичен цикъл. При пациенти със значими аномалии на чернодробната функция лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск от продължаване на лечението. Чернодробна токсичност може да се появи няколко седмици или повече след последното лечение с темозоломид.

Злокачествени заболявания

Има съобщения и за много редки случаи на миелодиспластичен синдром и вторични неоплазии, включително миелоидна левкемия (вж. точка 4.8).

Антиеметично лечение

Гаденето и повръщането са много чести при прием на TMZ. Антиеметично лечение може да се приложи преди или след приема на TMZ.

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом:

Антиеметична профилактика се препоръчва преди първата доза по време на комбинираната фаза и изрично се препоръчва по време на фазата на монотерапия.

Пациенти с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Пациентите с тежко повръщане (3 или 4 степен) при предишни терапевтични цикли може да се нуждаят от антиеметична терапия.

Лабораторни показатели

Възможно е пациентите, лекувани с TMZ, да развият миелосупресия, включително продължителна панцитопения, която може да доведе до апластична анемия, в някои случаи с фатален изход. В някои случаи, едновременната експозиция на лекарствени продукти, във връзка с апластична анемия, включително карбамазепин, фенитоин и сулфаметоксазол/триметоприм, усложнява оценката. Преди да започнат прием на лекарствения продукт, пациентите трябва да отговарят на следните лабораторни показатели: абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитен брой $\geq 100 \times 10^9/l$. Пълна кръвна картина трябва да се изследва на Ден 22 (21 дни след първата доза) или в рамките на 48 часа от този ден, след което да се изследва ежеседмично, докато абсолютният брой на неутрофилите стане $> 1,5 \times 10^9/l$, а броят на тромбоцитите $> 100 \times 10^9/l$. Ако абсолютният брой на неутрофилите падне до $< 1,0 \times 10^9/l$ или броят на тромбоцитите достигне $< 50 \times 10^9/l$ по време на който и да е цикъл, при следващия цикъл дозата трябва да бъде редуцирана с едно дозово ниво (вж. точка 4.2). Дозовите нива са 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 и 200 mg/m^2 . Най-ниската препоръчвана доза е 100 mg/m^2 .

Педиатрична популация

Липсва клиничен опит с TMZ при деца под 3-годишна възраст. Опитът с по-големи деца и юноши е много ограничен (вж. точки 4.2 и 5.1).

Пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години)

Пациентите в старческа възраст изглежда са с повишен риск от развитие на неутропения и тромбоцитопения, в сравнение с по-млади пациенти. Следователно при пациенти в старческа възраст TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти от женски пол

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Пациенти от мъжки пол

Мъжете, лекувани с TMZ, трябва да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приемането на последната доза и да потърсят съвет за замразяване на сперма преди началото на лечението (вж. точка 4.6).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В отделно проучване фаза I прилагането на TMZ с ранитидин не променя абсорбцията на темозоломид или бионаличността на активния му метаболит монометил триазеноимидазол карбоксамид (MTIC).

Приемът на TMZ с храна води до намаляване с 33% на C_{max} и намаляване с 9% на площта под кривата на плазмената концентрация (AUC).

Понеже не може да се изключи, че промяната на C_{max} е клинично значима, Temozolomide Sandoz трябва да се приема без храна.

С популяционен фармакокинетичен анализ при клинични проучвания фаза II е установено, че едновременният прием с дексаметазон, прохлорперазин, фенитоин, карбамазепин, ондансетрон, H_2 -рецепторни антагонисти или фенобарбитал не променя клирънса на TMZ. Едновременният прием с валпроева киселина е свързан с малко, но статистически значимо намаление на клирънса на TMZ.

Не са правени проучвания, които да определят ефекта на TMZ върху метаболизма или елиминирането на други лекарствени продукти. Все пак, тъй като TMZ не се метаболизира в черния дроб и се свързва в ниска степен с плазмените протеини, е малко вероятно да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Употребата на TMZ в комбинация с други миелосупресивни препарати може да повиши риска от миелосупресия.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни при бременни жени. Предклинични проучвания при плъхове и зайци, получили доза от 150 mg/m² показват тератогенност и/или ембриотоксичност (вж. точка 5.3).

Temozolomide Sandoz не трябва да се прилага при бременни жени. Ако се налага прием по време на бременност, пациентката трябва да бъде запозната с потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали TMZ се екскретира в кърмата; поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с TMZ.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Фертилитет при мъжете

TMZ може да покаже генотоксични ефекти. Поради това мъжете, лекувани с него, трябва да използват ефективни контрацептивни средства и да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приема на последната доза и да потърсят съвет за криоконсервиране на сперма преди началото на лечението поради риска от развитие на необратим инфертилитет в резултат от лечението с TMZ.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TMZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини поради умора и сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Опит от клинични изпитвания

При пациенти, лекувани с TMZ в клинични изпитвания, най-честите нежелани реакции са гадене, повръщане, констипация, анорексия, главоболие, отпадналост, гърчове и обриви. За повечето хематологични нежелани реакции, има чести съобщения, като под Таблица 4 са посочени честотите на лабораторните находки от 3-4 степен.

При пациенти с рецидивирал или прогресиращ глиом, гадене (43%) и повръщане (36%) обикновено са от 1 или 2 степен (0-5 епизода на повръщане за 24 часа) и са или самоограничаващи се, или лесно поддаващи се на контрол със стандартна антиеметична терапия. Честотата на тежко гадене и повръщане е 4%.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 4 са представени нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания и съобщени от пост-маркетингова употреба на TMZ. Тези реакции са групирани по системно-органични класове и честота. Групирането по честота се определя по следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид	
Инфекции и инфестации	
Чести:	Инфекции, херпес зостер, фарингит ^a , орална кандидоза
Нечести:	Опортюнистична инфекция (включително РСР), сепсис [†] , херпетичен менингоенцефалит [†] , CMV инфекция, CMV реактивиране, хепатит В вирус [†] , херпес симплекс, реактивиране на инфекция, ранева инфекция, гастроентерит ^b
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	
Нечести:	Миелодиспластичен синдром (МДС), вторични малигнени заболявания, включително миелоидна левкемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, лимфопения, левкопения, анемия
Нечести:	Продължителна панцитопения, апластична анемия [†] , панцитопения, петехии
Нарушения на имунната система	
Чести:	Алергична реакция
Нечести:	Анафилаксия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Кушингоиден хабитус ^c
Нечести:	Безвкусен диабет
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия
Нечести:	Хипокалиемия, повишена алкална фосфатаза
Психични нарушения	
Чести:	Възбуда, амнезия, депресия, тревожност, объркване, безсъние
Нечести:	Поведенческо разстройство, емоционална лабилност, халюцинации, апатия
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Гърчове, хемипареза, афазия/дисфазия, главоболие
Чести:	Атаксия, нарушение на равновесието, когнитивно увреждане, нарушение на концентрацията, понижено ниво на съзнанието, замайване, хипоестезия, нарушение на паметта, неврологично нарушение, невропатия ^d , парестезии, сънливост, нарушения на говора, извратен вкус, тремор

Нечести:	Епилептичен статус, хемиплегия, екстрапирамидно нарушение, паросмия, нарушение на походката, хиперестезия, сетивно разстройство, нарушение на координацията
Нарушения на очите	
Чести:	Хемианопия, замъглено виждане, нарушение на зрението ^e , дефект в зрителното поле, диплопия, болка в окото
Нечести:	Намаление на зрителната острота, сухота в очите
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Глухота ^f , световъртеж, шум в ушите, болка в ухото ^g
Нечести:	Увреждане на слуха, хиперакузис, среден отит
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Палпитация
Съдови нарушения	
Чести:	Кръвоизлив, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, хипертония
Нечести:	Мозъчен кръвоизлив, зачервяване, топли вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Пневмония, диспнея, синусит, бронхит, кашлица, инфекция на горните дихателни пътища
Нечести:	Респираторна недостатъчност [†] , интерстициален пневмонит/пневмонит, белодробна фиброза, назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, констипация, гадене, повръщане
Чести:	Стоматит, болка в корема ^h , диспепсия, дисфагия
Нечести:	Раздуване на корема, инконтиненция на фекалии, стомашно-чревно нарушение, хемороиди, сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести:	Чернодробна недостатъчност [†] , чернодробно увреждане, хепатит, холестаза, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Обрив, алоpecia
Чести:	Еритем, суха кожа, сърбеж
Нечести:	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, еритродермия, ексфолиация на кожата, фоточувствителност, уртикария, екзантем, дерматит, засилено потене, нарушение на пигментацията
С неизвестна честота:	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Миопатия, мускулна слабост, артралгия, болка в гърба, костно-мускулна болка, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия, инконтиненция на урина

Нечести:	Дизурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Вагинален кръвоизлив, менорагия, аменорея, вагинит, болка в гърдите, импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора
Чести:	Повишена температура, грипозни симптоми, астения, неразположение, болка, оток, периферен оток ⁱ
Нечести:	Задълбочаване на заболяването, тръпки, оток на лицето, промяна в цвета на езика, жажда, нарушение на зъбите
Изследвания	
Чести:	Повишаване на чернодробните ензими ^j , понижено тегло, повишено тегло
Нечести:	Повишена гама-глутамилтрансфераза
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести:	Радиационно увреждане ^k

^a Включва фарингит, назофарингит, Стрептококов фарингит

^b Включва гастроентерит, вирусен гастроентерит

^c Включва кушингоиден хабитус, синдром на Кушинг

^d Включва невропатия, периферна невропатия, полиневропатия, периферна сензорна невропатия, периферна двигателна невропатия

^e Включва нарушено зрение, нарушения на очите

^f Включва глухота, двустранна глухота, невросензорна глухота, едностранна глухота

^g Включва болка в ухото, дискомфорт в ухото

^h Включва болка в корема, болки в долната част на корема, болки в горната част на корема, коремна дискомфорт

ⁱ Включва периферен оток, периферно подуване

^j Включва повишени показатели на чернодробната функция, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишаване на чернодробните ензими

^k Включва радиационно увреждане, радиационно увреждане на кожата

[†] Включва случаи с фатален изход

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Лабораторни резултати

Наблюдавана е миелосупресия (неутропения и тромбоцитопения), която е дозоограничаващата токсичност при повечето цитостатици, включително и TMZ. При анализа на лабораторните отклонения и нежеланите събития при комбинирано лечение и при монотерапия е установено, че неутропении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 8% от пациентите. Тромбоцитопении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 14% от пациентите, получаващи TMZ.

Рецидивиращ или прогресиращ малигнен глиом

Лабораторни резултати

Тромбоцитопения от 3 или 4 степен и неутропения са наблюдавани съответно при 19% и 17% от пациентите, лекувани за малигнен глиом. Те са довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с TMZ съответно при 8% и 4% от пациентите. Миелосупресията е предвидима (обикновено през първите няколко цикъла, с максимум между ден 21 и ден 28), като възстановяването е бързо, обикновено за 1-2 седмици. Няма данни за кумулативна

миелосупресия. Тромбоцитопенията може да повиши риска от кръвоизливи, а неутропенията или левкопенията могат да повишат риска от инфекции.

Пол

При направен популационен фармакокинетичен анализ на данните от клинични изпитвания, са обработени данните на 101 жени и 169 мъже, при които са известни най-ниските стойности на неутрофилите, както и данните за 110 жени и 174 мъже, при които са известни най-ниските стойности на тромбоцитите. Честотата на неутропенията от 4 степен (абсолютен неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9/l$) съответно при жени и мъже по време на първия цикъл е 12% срещу 5%, а на тромбоцитопенията от 4 степен ($< 20 \times 10^9/l$) – съответно 9% срещу 3%. Според данните за 400 пациенти с рецидив на малигнен глиом по време на първия цикъл неутропения от 4 степен е развита при 8% от жените срещу 4% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 8% от жените срещу 3% от мъжете. В проучване при 288 пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом по време на първия цикъл от лечението неутропения от 4 степен е развита при 3% от жените срещу 0% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 1% от жените срещу 0% от мъжете.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3 – 18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Въпреки, че данните са ограничени, поносимостта при деца се очаква да бъде същата както при възрастни. Безопасността на TMZ при деца на възраст под 3 години не е установена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При пациенти клинично са оценявани дози от 500, 750, 1 000 и 1 250 mg/m² (обща доза за 5-дневен цикъл). Доза-ограничаващата токсичност е хематологичната токсичност и за такава се съобщава при всеки дозов режим, но при по-високи дози се очаква да е по-тежка. Един от пациентите е приемал свръхдоза от 10 000 mg (обща доза за единичен 5-дневен цикъл) и съобщените нежелани реакции са панцитопения, пирексия, мултиорганна недостатъчност и смърт. Съобщава се за пациенти, приемали препоръчаната доза в продължение на повече от 5 дни (до 64 дни), като съобщените странични събития включват костномозъчна супресия със или без инфекция, в някои случаи тежка и протрахирана и довела до смърт. В случай на предозиране е необходимо да се направи оценка на хематологичния статус. При нужда трябва да се осигури поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства – Други алкилиращи средства, АТС код: L01AX03

Механизъм на действие

Темозоломид е триазен, който при физиологично рН претърпява бързо химично превръщане в активното съединение монометил триазеноимидазол карбоксамид (МТИС). Смята се, че цитотоксичността на МТИС се дължи предимно на алкилирането на гуанина на място О⁶ с допълнително алкилиране на място N⁷. Смята се, че в последващото развитие на цитотоксични лезии участва и аберантно репарирание на метиловата група.

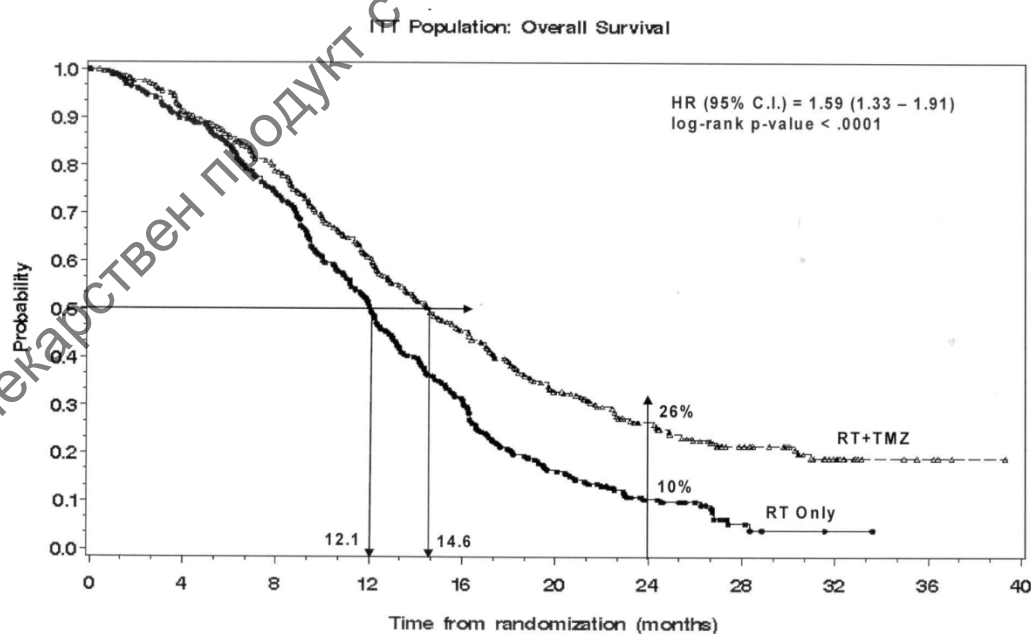
Клинична ефикасност и безопасност

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Общо 573 пациенти са рандомизирани да получават или TMZ + ЛТ (n=287), или само ЛТ (n=286). Пациентите в групата на TMZ с ЛТ, са получавали едновременно TMZ (75 mg/m²) веднъж дневно, като са започвали в първия ден на ЛТ и са продължавали до последния ден на ЛТ - в продължение на 42 дни (при максимален период 49 дни). След това са преминавали на монотерапия с TMZ (150 -200 mg/m²) от 1 до 5 ден на всеки 28-дневен цикъл при максимум 6 цикъла, като монотерапията е започвала 4 седмици след края на ЛТ. Пациентите от контролната група са получавали само ЛТ. Профилактика на пневмоцистна пневмония *Pneumocystis jirovecii* (PCP) е необходима по време на ЛТ, както и при комбинираното лечение с TMZ.

TMZ е прилаган като адювантна терапия по време на периода на проследяване при 161 пациенти от 282 (57%) в групата, получавала само ЛТ, и при 62 пациенти от 277 (22%) в групата, получавала TMZ и ЛТ.

По отношение на общата преживяемост коефициентът на риск (HR) е 1,59 (HR 1,33 – 1,91 при 95% CI) с log-rank p < 0,0001 в полза на групата, получавала TMZ. Очакваната 2-годишна преживяемост (26% срещу 10%) е по-висока за групата, получавала TMZ и ЛТ. Добавянето на TMZ към ЛТ, последвана от монотерапия с TMZ при лечението на пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, води до статистически значимо повишаване на общата преживяемост (OS) в сравнение със самостоятелна ЛТ (Фигура 1).



Фигура 1. Криви на Каплан-Майер за общата преживяемост (intent-to-treat популация)

Резултатите от изпитването не се отнасят до пациентите в лошо състояние (PS=2 по скалата на СЗО, n=70), където общата преживяемост и времето до прогресия са сходни и в двете групи. Все пак, изглежда, че и в тази група пациенти няма неоправдано високи рискове.

Рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Данните за клиничната ефикасност при болни с мултиформен глиобластом (функционално състояние по Karnofsky [KPS] ≥ 70), рецидивирал или прогресиращ след операция и лъчетерапия, са въз основа на две клинични изпитвания с перорален TMZ. Едното е неконтролирано изпитване при 138 пациенти (29% от тях са получавали предшестваща химиотерапия), а другото – рандомизирано, активно-контролирано изпитване с TMZ спрямо прокарбазин при общо 225 пациенти (67% от тях са получавали предшестваща химиотерапия с нитрозоурейни препарати). И при двете изпитвания първичната крайна точка е свободната от прогресия преживяемост, определена чрез ЯМР или неврологично влошаване. При неконтролираното изпитване свободната от прогресия преживяемост на 6-ия месец е 19%, средната продължителност на преживяемостта без прогресия е 2,1 месеца, а средната обща преживяемост – 5,4 месеца. Степента на обективно повлияване (ORR), по преценка след ЯМР, е 8%.

При рандомизираното активно контролирано изпитване, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е значително по-висока в групата с TMZ, в сравнение с групата с прокарбазин (21% срещу 8%, съответно хи-квадрат $p = 0,008$) при средна продължителност на свободната от прогресия преживяемост съответно 2,89 и 1,88 месеца (log-rank $p = 0,0063$). Средната преживяемост е съответно 7,34 и 5,66 месеца за TMZ и прокарбазин (log-rank $p = 0,33$). Процентът на живите на 6-ия месец пациенти е значително по-висок в групата, лекувана с TMZ (60%), в сравнение с групата, лекувана с прокарбазин (44%) (хи-квадрат $p = 0,019$). При пациенти с предшестваща химиотерапия, е отчетен благоприятен ефект при участниците с KPS > 80 .

Данните за времето до влошаване на неврологичния статус дават предимство на TMZ пред прокарбазин, както и данните за времето до влошаване на общото състояние (понижаване на KPS под 70 или понижаването му с поне 30 точки). Средната продължителност на периода до прогресия при тези крайни точки е по-дълъг с 0,7 до 2,1 месеца в групата, лекувана с TMZ, отколкото в групата, лекувана с прокарбазин (log-rank $p = < 0,01$ до 0,03).

Рецидивиращ анапластичен астроцитом

В многоцентрово проспективно изпитване фаза II за оценка на безопасността и ефикасността на пероралния TMZ за лечение на пациенти с първи рецидив на анапластичен астроцитом, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е 46%. Медианата на продължителността на преживяемост без прогресия е 5,4 месеца. Средната обща преживяемост е 14,6 месеца. Процентът на повлияли се от лечението пациенти, преценен при централната обработка на резултатите, е 35% (13 пълни ремисии и 43 частични ремисии) за intent-to-treat (ITT) популацията, n=162. При 43 пациенти е съобщено за стабилизиране на болестта. Шестмесечната преживяемост без проява на симптоми ITT популацията е 44% при медиана на преживяемост без проява на симптоми 4,6 месеца, което е сходно с резултатите за свободната от прогресия преживяемост. При пациентите, на които е направено хистологично изследване, резултатите за ефикасността са сходни. Постигането на рентгенологично обективен отговор или поддържането на свободно от прогресия състояние е свързано със запазено или подоброено качество на живот.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3-18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Поносимостта към TMZ е сравнима с тази при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

TMZ се хидролизира спонтанно при физиологично pH, първоначално до активния метаболит 3-метил-(триазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамид (MTIC). MTIC се хидролизира спонтанно до 5-амино-имидазол-4-карбоксамид (AIC), известен междинен продукт в биосинтеза на пурины и нуклеинови киселини, и до метилхидразин, който се счита за активното алкилиращо съединение. Цитотоксичността на MTIC се отдава преди всичко на алкилиране на ДНК предимно на O⁶ и N⁷ място на гуанина. Експозицията на MTIC и AIC съответства приблизително на 2,4% и на 23% от AUC на TMZ. *In vivo* t_{1/2} на MTIC е подобен на този на TMZ – 1,8 часа.

Абсорбция

След перорално приложение при възрастни пациенти TMZ се абсорбира бързо, като пиковите концентрации се достигат най-рано 20 минути след прилагане (средно между 0,5 и 1,5 часа). След перорално приложение на маркиран с ¹⁴C TMZ средната екскреция с фекаса на ¹⁴C в продължение на 7 дни след приема е била 0,8%, което означава пълна абсорбция.

Разпределение

TMZ се свързва слабо с протеините (10-20%), поради което не се очаква да взаимодейства с вещества, свързващи се с протеините във висока степен.

Изследвания с позитрон-емисионен томограф (PET) при хора, както и предклиничните данни показват, че TMZ преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера и се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). Проникването в ЦСТ е потвърдено при един пациент. Бионаличността на TMZ в ЦСТ, преценена според AUC, е приблизително 30% от тази в плазмата, което съответства с данните при животни.

Елиминиране

Плазменият полуживот (t_{1/2}) е приблизително 1,8 часа. Главният път за елиминиране на ¹⁴C е бъбречният. След перорално приложение около 5 до 10% от дозата се излъчва непроменена в урината в продължение на 24 часа, а остатъкът се екскретира като темозоломидова киселина, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид (AIC) или неидентифицирани полярни метаболити.

Повишаването на плазмената концентрация е дозозависимо. Плазменият клирънс, обемът на разпределение и плазменият полуживот не зависят от дозата.

Специални популации

Популационният анализ на фармакокинетиката на TMZ показва, че плазменият клирънс на TMZ не зависи от възрастта, бъбречната функция или тютюнопушенето. В отделно фармакокинетично проучване плазмените фармакокинетичните профили на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане са сходни с наблюдаваните при болни с нормална чернодробна функция.

При педиатрични пациенти AUC е по-голяма в сравнение с възрастни; въпреки това максималната поносима доза (MTD) и за деца и възрастни е 1 000 mg/m² на цикъл.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания на токсичността при курс от един (5-дневен прием, 23-дневна пауза), 3 и 6 цикъла са провеждани при плъхове и кучета. Токсичните ефекти са основно върху костния мозък, лимфоретикуларната система, тестисите, храносмилателния тракт, а при по-високи дози, летални за 60% до 100% от плъховете и кучетата, е наблюдавана и дегенерация на ретината.

Повечето увреждания, с изключение на тези на мъжката полова система и дегенерацията на ретината, са обратими. Все пак, понеже дозите, водещи до дегенерация на ретината, са от порядъка на леталната доза, както и поради факта, че при клинични проучвания не са наблюдавани подобни нежелани ефекти, за тази проява на токсичност се смята, че не е клинично значима.

TMZ е ембриотоксичен, тератогенен и генотоксичен алкилиращ агент. TMZ е по-силно токсичен за плъхове и кучета, отколкото за хора, и терапевтичната доза се доближава до минималната летална доза за плъхове и кучета. Дозозависимата левкопения и тромбоцитопения изглежда е чувствителен показател за токсичността. При курсове от 6 цикъла при плъхове са наблюдавани голям брой неоплазми, включително карцином на гърдата, кератокантом на кожата, базоцелуларен карцином, докато при кучета не е наблюдавано развитие на тумори и преканцерози. Изглежда, че плъховете са особено чувствителни към канцерогенните ефекти на TMZ, като при тях тумори започват да възникват в рамките на 3 месеца от началото на лечението. Този латентен период е много кратък дори за алкилиращ агент.

Тестът за хромозомни аберации на Еймс със салмонела и тестът за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв показват мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна
силициев диоксид, колоиден безводен
натриев нишестен гликолат тип А
винена киселина
стеаринова киселина

Състав на капсулата:

желатин
титанов диоксид (E 171)
червен железен оксид (E 172)
вода

Печатно мастило:

шеллак
черен железен оксид (E 172)
калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилка

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

Саше

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка

Бутилка от кафяво стъкло тип III със защитена от деца полипропиленова капачка запушалка, съдържаща 5 или 20 твърди капсули.

Бутилките съдържат торбичка със сушител.

Картонената опаковка съдържа една бутилка.

Саше

Саше от полиестер/алуминий/полиетилен (PET/alu/PE).

Всяко саше съдържа 1 твърда капсула.

Опаковка от 5 или 20 твърди капсули, запечатани поотделно в сашета.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите не трябва да се отварят. Ако някоя капсула се повреди, избягвайте контакт на праха с кожата и лигавиците. При контакт на кожата или лигавиците с Temozolomid Sandoz незабавно измийте засегнатия участък обилно с вода и сапун.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съхраняват капсулите на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/009
EU/1/10/617/010
EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 19 ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 140 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 140 mg темозоломид (*temozolomide*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 102,2 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсулата)

Твърдите капсули имат бяло тяло, прозрачно синьо капаче и са напечатани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ“. Върху тялото е отпечатан надпис „140“.

Всяка капсула е с дължина около 19,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Temozolomide Sandoz е показан за лечение на:

- възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, едновременно с лъчетерапия (ЛТ), и след това, като монотерапия.
- деца над 3-годишна възраст, юноши и възрастни пациенти с малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом, рецидивирали или с белези на прогресия след стандартна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Temozolomide Sandoz трябва да се предписва само от лекари с опит в онкологичното лечение на мозъчни тумори.

Може да се приложи антиеметично лечение (вж. точка 4.4).

Дозировка

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Temozolomide Sandoz се прилага в комбинация с фокална лъчетерапия (във фазата на комбинирано лечение), след което – до 6 цикъла като монотерапия с темозоломид (TMZ) (фаза на монотерапия).

Фаза на комбинирано лечение

TMZ се прилага перорално в доза 75 mg/m² дневно в продължение на 42 дни едновременно с фокална лъчетерапия (60 Gy, разделени на 30 фракции). Не се препоръчва намаляване на дозата, но преценка за отлагане или прекъсване на лечението с TMZ трябва да се прави всяка седмица според критериите за хематологична и нехематологична токсичност. Прилагането на

TMZ може да бъде продължено през целия 42-дневен период на комбинирано лечение (максимум 49 дни), ако са изпълнени всички представени по-долу условия:

- абсолютен брой на неутрофилните гранулоцити (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$
- нехематологична токсичност според Общите критерии за токсичност (СТС) ≤ 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

По време на лечението ежеседмично трябва да се изследва пълна кръвна картина. Прекратяването или временното спиране на приема на TMZ по време на фазата на комбинирано лечение трябва да става въз основа на критериите за хематологична и нехематологична токсичност, изброени в Таблица 1.

Таблица 1. Прекратяване или прекъсване на приемана TMZ по време на комбинирано лечение с лъчетерапия и TMZ		
Токсичност	Временно спиране на приема на TMZ ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	$\geq 0,5$ и $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Брой на тромбоцитите	≥ 10 и $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	2 степен по СТС	3 или 4 степен по СТС

а: лечението с TMZ може да бъде подновено, ако пациентът отговаря на следните критерии: Абсолютен брой на неутрофилите $> 1,5 \times 10^9/l$; брой на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9/l$; нехематологична токсичност по СТС < 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене, повръщане).

Фаза на монотерапия

Четири седмици след приключване на фазата на комбинираното лечение TMZ + ЛТ, TMZ се прилага като монотерапия при максимум 6 цикъла. Дозата при Цикъл 1 (монотерапия) е 150 mg/m^2 еднократно дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23 дни без лечение. В началото на Цикъл 2 дозата се повишава до 200 mg/m^2 , ако нехематологичната токсичност по СТС за Цикъл 1 е ≤ 2 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане), абсолютният брой на неутрофилите е $\geq 1,5 \times 10^9/l$, тромбоцитният брой е $\geq 100 \times 10^9/l$. Ако в Цикъл 2 дозата не се повиши, не трябва да се повишава и в следващите цикли. Веднъж повишена, дозата остава 200 mg/m^2 дневно през първите 5 дни от всеки последващ цикъл, освен ако няма прояви на токсичност. Преценката за намаляване на дозата и прекратяване на лечението по време на монотерапията трябва да се прави според критериите, изброени в Таблица 2 и Таблица 3.

По време на курса на лечение на Ден 22 (21 дни след първата доза TMZ) трябва да се изследва пълна кръвна картина. Дозата трябва да бъде редуцирана или приложението прекратено според критериите в Таблица 3.

Таблица 2. Дозови нива на TMZ при монотерапия		
Дозово ниво	Доза TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ден}$)	Забележки
- 1	100	Намаляване поради предшестващи прояви на токсичност
0	150	Доза по време на Цикъл 1
1	200	Доза от Цикъл 2 до Цикъл 6 при липса на прояви на токсичност

Таблица 3. Намаляване на дозата при прекратяване на приема на TMZ при монотерапия		
Токсичност	Намаляване на TMZ с 1 дозово ниво ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	$< 1,0 \times 10^9/l$	Вижте „б”
Брой на тромбоцитите	$< 50 \times 10^9/l$	Вижте „б”
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	3 степен по СТС	4 степен по СТС ^б

а: Дозовите нива на TMZ са представени в Таблица 2.

б: Приемът на TMZ трябва да се прекрати, ако:

- при дозово ниво -1 (100 mg/m^2) все още се наблюдава неприемливо висока токсичност
- след намаляване на дозата отново се наблюдава нехематологична токсичност от 3 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

Възрастни и педиатрични пациенти на или над 3-годишна възраст с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Един терапевтичен цикъл продължава 28 дни. При пациенти, които преди това не са подлагани на химиотерапия, TMZ се прилага перорално в доза 200 mg/m^2 веднъж дневно през първите 5 дни, като следват 23 дни прекъсване на терапията (общо 28 дни). При пациенти с предходна химиотерапия, началната доза е 150 mg/m^2 веднъж дневно, като по време на втория цикъл дозата се повишава до 200 mg/m^2 еднократно дневно в продължение на 5 дни, ако няма прояви на хематологична токсичност (вж. точка 4.4).

Специални популации

Педиатрична популация

При пациенти на възраст 3 или повече години TMZ трябва да се прилага само при рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом. Опитът при тези деца е много ограничен (вж. точки 4.4 и 5.1). Безопасността и ефикасността на TMZ при деца на възраст до 3 години не са установени. Липсват данни.

Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на TMZ е сравнима при пациенти с нормална чернодробна функция и при такива с леко или умерено чернодробно увреждане. Липсват данни за приложението на TMZ при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child) или с бъбречно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните особености на TMZ е малко вероятно да е необходима редукция на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с някаква степен на бъбречно увреждане. Въпреки това при такива пациенти TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичният анализ на популацията пациенти на възраст 19-78 години показва, че клирънсът на TMZ не се повлиява от възрастта. Въпреки това при пациенти в старческа възраст (> 70 -годишна възраст) може да съществува повишен риск от неутропения и тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Темозоломиде Sandoz твърди капсули трябва да се приема на гладно.

Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода и не трябва да се отварят или дъвчат.

Ако след приема се наблюдава повръщане, не трябва да се приема втора доза през същия ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към дакарбазин (DTIC).

Тежка миелосупресия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Опортюнистични инфекции и повторно активиране на инфекции

По време на лечението с TMZ (вж. раздел 4.8) са наблюдавани опортюнистични инфекции (като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*) и повторно активиране на инфекции (като вирус на хепатит В (HBV), цитомегаловирус (CMV)).

Херпетичен менингоенцефалит

В постмаркетинговия период са наблюдавани случаи на херпетичен менингоенцефалит (включително летални случаи) при пациенти, които приемат TMZ в комбинация с лъчетерапия, включително случаи на съпътстващо приложение на стероиди.

Пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*

При пилотно изпитване на удължената 42-дневна схема е установено, че пациентите, подложени на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ са с повишен риск от развитие на пневмоцистна пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Поради това е необходима профилактика на PCP при всички пациенти, подлагани на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ по 42-дневната схема (при максимум 49 дни), независимо от лимфоцитния брой. Ако се развие лимфопения, профилактиката трябва да продължи до подобряване на лимфопенията до степен ≤ 1 .

При дълги терапевтични схеми с TMZ може да се наблюдава повишена честота на PCP. Все пак всички пациенти, приемащи TMZ, особено тези, приемащи и стероиди, трябва да се следят внимателно за развитие на PCP, без значение от терапевтичната схема. Има съобщения за случаи на фатална респираторна недостатъчност при пациенти, приемащи TMZ, и по-специално – в комбинация с дексаметазон или други стероиди.

HBV

Докладвано е повторно активиране на хепатит, причинен от вируса на хепатит В (HBV), в някои случаи водещо до смърт. Преди да се започне лечение при пациенти с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване), трябва да се проведат консултации с експерти по чернодробни заболявания. По време на лечението пациентите трябва да бъдат подложени на адекватно наблюдение и овладяване на състоянието.

Хепатотоксичност

При пациенти, лекувани с TMZ се съобщава за чернодробни увреждания, включително фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Необходимо е провеждане на изходни изследвания на чернодробната функция, преди започване на лечението. Ако са абнормни, лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск, преди да назначи темозоломид, включително да оцени вероятността за фатална чернодробна недостатъчност. При пациенти на 42-дневен цикъл на лечение изследванията на чернодробна функция трябва да се повторят в средата на цикъла. Изследванията на чернодробната функция трябва да се правят на всички пациенти след всеки терапевтичен цикъл. При пациенти със значими аномалии на чернодробната функция лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск от продължаване на лечението. Чернодробна токсичност може да се появи няколко седмици или повече след последното лечение с темозоломид.

Злокачествени заболявания

Има съобщения и за много редки случаи на миелодиспластичен синдром и вторични неоплазии, включително миелоидна левкемия (вж. точка 4.8).

Антиеметично лечение

Гаденето и повръщането са много чести при прием на TMZ. Антиеметично лечение може да се приложи преди или след приема на TMZ.

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом:

Антиеметична профилактика се препоръчва преди първата доза по време на комбинираната фаза и изрично се препоръчва по време на фазата на монотерапия.

Пациенти с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Пациентите с тежко повръщане (3 или 4 степен) при предишни терапевтични цикли може да се нуждаят от антиеметична терапия.

Лабораторни показатели

Възможно е пациентите, лекувани с TMZ, да развият миелосупресия, включително продължителна панцитопения, която може да доведе до апластична анемия, в някои случаи с фатален изход. В някои случаи, едновременната експозиция на лекарствени продукти, във връзка с апластична анемия, включително карбамазепин, фенитоин и сулфаметоксазол/триметоприм, усложнява оценката. Преди да започнат прием на лекарствения продукт, пациентите трябва да отговарят на следните лабораторни показатели: абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитен брой $\geq 100 \times 10^9/l$. Пълна кръвна картина трябва да се изследва на Ден 22 (21 дни след първата доза) или в рамките на 48 часа от този ден, след което да се изследва ежеседмично, докато абсолютният брой на неутрофилите стане $> 1,5 \times 10^9/l$, а броят на тромбоцитите $> 100 \times 10^9/l$. Ако абсолютният брой на неутрофилите падне до $< 1,0 \times 10^9/l$ или броят на тромбоцитите достигне $< 50 \times 10^9/l$ по време на който и да е цикъл, при следващия цикъл дозата трябва да бъде редуцирана с едно дозово ниво (вж. точка 4.2). Дозовите нива са 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 и 200 mg/m^2 . Най-ниската препоръчвана доза е 100 mg/m^2 .

Педиатрична популация

Липсва клиничен опит с TMZ при деца под 3-годишна възраст. Опитът с по-големи деца и юноши е много ограничен (вж. точки 4.2 и 5.1).

Пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години)

Пациентите в старческа възраст изглежда са с повишен риск от развитие на неутропения и тромбоцитопения, в сравнение с по-млади пациенти. Следователно при пациенти в старческа възраст TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти от женски пол

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Пациенти от мъжки пол

Мъжете, лекувани с TMZ, трябва да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приемането на последната доза и да потърсят съвет за замразяване на сперма преди началото на лечението (вж. точка 4.6).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В отделно проучване фаза I прилагането на TMZ с ранитидин не променя абсорбцията на темозоломид или бионаличността на активния му метаболит монометил триазеноимидазол карбоксамид (MTIC).

Приемът на TMZ с храна води до намаляване с 33% на C_{max} и намаляване с 9% на площта под кривата на плазмената концентрация (AUC).

Понеже не може да се изключи, че промяната на C_{max} е клинично значима, Temozolomide Sandoz трябва да се приема без храна.

С популяционен фармакокинетичен анализ при клинични проучвания фаза II е установено, че едновременният прием с дексаметазон, прохлорперазин, фенитоин, карбамазепин, ондансетрон, H_2 -рецепторни антагонисти или фенобарбитал не променя клирънса на TMZ. Едновременният прием с валпроева киселина е свързан с малко, но статистически значимо намаление на клирънса на TMZ.

Не са правени проучвания, които да определят ефекта на TMZ върху метаболизма или елиминирането на други лекарствени продукти. Все пак, тъй като TMZ не се метаболизира в черния дроб и се свързва в ниска степен с плазмените протеини, е малко вероятно да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Употребата на TMZ в комбинация с други миелосупресивни препарати може да повиши риска от миелосупресия.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни при бременни жени. Предклинични проучвания при плъхове и зайци, получили доза от 150 mg/m² показват тератогенност и/или ембриотоксичност (вж. точка 5.3).

Temozolomide Sandoz не трябва да се прилага при бременни жени. Ако се налага прием по време на бременност, пациентката трябва да бъде запозната с потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали TMZ се екскретира в кърмата; поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с TMZ.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Фертилитет при мъжете

TMZ може да покаже генотоксични ефекти. Поради това мъжете, лекувани с него, трябва да използват ефективни контрацептивни средства и да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приема на последната доза и да потърсят съвет за криоконсервиране на сперма преди началото на лечението поради риска от развитие на необратим инфертилитет в резултат от лечението с TMZ.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TMZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини поради умора и сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Опит от клинични изпитвания

При пациенти, лекувани с TMZ в клинични изпитвания, най-честите нежелани реакции са гадене, повръщане, констипация, анорексия, главоболие, отпадналост, гърчове и обриви. За повечето хематологични нежелани реакции, има чести съобщения, като под Таблица 4 са посочени честотите на лабораторните находки от 3-4 степен.

При пациенти с рецидивирал или прогресиращ глиом, гадене (43%) и повръщане (36%) обикновено са от 1 или 2 степен (0-5 епизода на повръщане за 24 часа) и са или самоограничаващи се, или лесно поддаващи се на контрол със стандартна антиеметична терапия. Честотата на тежко гадене и повръщане е 4%.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 4 са представени нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания и съобщени от пост-маркетингова употреба на TMZ. Тези реакции са групирани по системно-органични класове и честота. Групирането по честота се определя по следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид	
Инфекции и инфестации	
Чести:	Инфекции, херпес зостер, фарингит ^a , орална кандидоза
Нечести:	Опортунистична инфекция (включително РСР), сепсис [†] , херпетичен менингоенцефалит [†] , CMV инфекция, CMV реактивиране, хепатит В вирус [†] , херпес симплекс, реактивиране на инфекция, ранева инфекция, гастроентерит ^b
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	
Нечести:	Миелодиспластичен синдром (МДС), вторични малигнени заболявания, включително миелоидна левкемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, лимфопения, левкопения, анемия
Нечести:	Продължителна панцитопения, апластична анемия [†] , панцитопения, петехии
Нарушения на имунната система	
Чести:	Алергична реакция
Нечести:	Анафилаксия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Кушингоиден хабитус ^c
Нечести:	Безвкусен диабет
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия
Нечести:	Хипокалиемия, повишена алкална фосфатаза
Психични нарушения	
Чести:	Възбуда, амнезия, депресия, тревожност, объркване, безсъние
Нечести:	Поведенческо разстройство, емоционална лабилност, халюцинации, апатия
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Гърчове, хемипареза, афазия/дисфазия, главоболие
Чести:	Атаксия, нарушение на равновесието, когнитивно увреждане, нарушение на концентрацията, понижено ниво на съзнанието, замайване, хипоестезия, нарушение на паметта, неврологично нарушение, невропатия ^d , парестезии, сънливост, нарушения на говора, извратен вкус, тремор

Нечести:	Епилептичен статус, хемиплегия, екстрапирамидно нарушение, паросмия, нарушение на походката, хиперестезия, сетивно разстройство, нарушение на координацията
Нарушения на очите	
Чести:	Хемианопия, замъглено виждане, нарушение на зрението ^е , дефект в зрителното поле, диплопия, болка в окото
Нечести:	Намаление на зрителната острота, сухота в очите
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Глухота ^ф , световъртеж, шум в ушите, болка в ухото ^г
Нечести:	Увреждане на слуха, хиперакузис, среден отит
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Палпитация
Съдови нарушения	
Чести:	Кръвоизлив, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, хипертония
Нечести:	Мозъчен кръвоизлив, зачервяване, топли вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Пневмония, диспнея, синусит, бронхит, кашлица, инфекция на горните дихателни пътища
Нечести:	Респираторна недостатъчност [†] , интерстициален пневмонит/пневмонит, белодробна фиброза, назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, констипация, гадене, повръщане
Чести:	Стоматит, болка в корема ^h , диспепсия, дисфагия
Нечести:	Раздуване на корема, инконтиненция на фекалии, стомашно-чревно нарушение, хемороиди, сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести:	Чернодробна недостатъчност [†] , чернодробно увреждане, хепатит, холестаза, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Обрив, алоpecia
Чести:	Еритем, суха кожа, сърбеж
Нечести:	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, еритродермия, ексфолиация на кожата, фоточувствителност, уртикария, екзантем, дерматит, засилено потене, нарушение на пигментацията
С неизвестна честота:	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Миопатия, мускулна слабост, артралгия, болка в гърба, костно-мускулна болка, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия, инконтиненция на урина

Нечести:	Дизурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Вагинален кръвоизлив, менорагия, аменорея, вагинит, болка в гърдите, импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора
Чести:	Повишена температура, грипозни симптоми, астения, неразположение, болка, оток, периферен оток ⁱ
Нечести:	Задълбочаване на заболяването, тръпки, оток на лицето, промяна в цвета на езика, жажда, нарушение на зъбите
Изследвания	
Чести:	Повишаване на чернодробните ензими ^j , понижено тегло, повишено тегло
Нечести:	Повишена гама-глутамилтрансфераза
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести:	Радиационно увреждане ^k

^a Включва фарингит, назофарингит, Стрептококов фарингит

^b Включва гастроентерит, вирусен гастроентерит

^c Включва кушингоиден хабитус, синдром на Кушинг

^d Включва невропатия, периферна невропатия, полиневропатия, периферна сензорна невропатия, периферна двигателна невропатия

^e Включва нарушено зрение, нарушения на очите

^f Включва глухота, двустранна глухота, невросензорна глухота, едностранна глухота

^g Включва болка в ухото, дискомфорт в ухото

^h Включва болка в корема, болки в долната част на корема, болки в горната част на корема, коремна дискомфорт

ⁱ Включва периферен оток, периферно подуване

^j Включва повишени показатели на чернодробната функция, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишаване на чернодробните ензими

^k Включва радиационно увреждане, радиационно увреждане на кожата

[†] Включва случаи с фатален изход

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Лабораторни резултати

Наблюдавана е миелосупресия (неутропения и тромбоцитопения), която е дозоограничаващата токсичност при повечето цитостатици, включително и TMZ. При анализа на лабораторните отклонения и нежеланите събития при комбинирано лечение и при монотерапия е установено, че неутропении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 8% от пациентите. Тромбоцитопении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 14% от пациентите, получаващи TMZ.

Рецидивиращ или прогресиращ малигнен глиом

Лабораторни резултати

Тромбоцитопения от 3 или 4 степен и неутропения са наблюдавани съответно при 19% и 17% от пациентите, лекувани за малигнен глиом. Те са довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с TMZ съответно при 8% и 4% от пациентите. Миелосупресията е предвидима (обикновено през първите няколко цикъла, с максимум между ден 21 и ден 28), като възстановяването е бързо, обикновено за 1-2 седмици. Няма данни за кумулативна

миелосупресия. Тромбоцитопенията може да повиши риска от кръвоизливи, а неутропенията или левкопенията могат да повишат риска от инфекции.

Пол

При направен популационен фармакокинетичен анализ на данните от клинични изпитвания са обработени данните на 101 жени и 169 мъже, при които са известни най-ниските стойности на неутрофилите, както и данните на 110 жени и 174 мъже, при които са известни най-ниските стойности на тромбоцитите. Честотата на неутропенията от 4 степен (абсолютен неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9/l$) съответно при жени и мъже по време на първия цикъл е 12% срещу 5%, а на тромбоцитопенията от 4 степен ($< 20 \times 10^9/l$) – съответно 9% срещу 3%. Според данните за 400 пациенти с рецидив на малигнен глиом по време на първия цикъл неутропения от 4 степен е развита при 8% от жените срещу 4% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 8% от жените срещу 3% от мъжете. В проучване при 288 пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом по време на първия цикъл от лечението неутропения от 4 степен е развита при 3% от жените срещу 0% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 1% от жените срещу 0% от мъжете.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3 – 18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Въпреки, че данните са ограничени, поносимостта при деца се очаква да бъде същата както при възрастни. Безопасността на TMZ при деца на възраст под 3 години не е установена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При пациенти клинично са оценявани дози от 500, 750, 1 000 и 1 250 mg/m² (обща доза за 5-дневен цикъл). Доза-ограничаващата токсичност е хематологичната токсичност и за такава се съобщава при всеки дозов режим, но при по-високи дози се очаква да е по-тежка. Един от пациентите е приел свръхдоза от 10 000 mg (обща доза за единичен 5-дневен цикъл) и съобщените нежелани реакции са панцитопения, пирексия, мултиорганна недостатъчност и смърт. Съобщава се за пациенти, приемали препоръчаната доза в продължение на повече от 5 дни (до 64 дни), като съобщените странични събития включват костномозъчна супресия със или без инфекция, в някои случаи тежка и протрахирана и довела до смърт. В случай на предозиране е необходимо да се направи оценка на хематологичния статус. При нужда трябва да се осигури поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства – Други алкилиращи средства, АТС код: L01AX03

Механизъм на действие

Темозоломид е триазен, който при физиологично рН претърпява бързо химично превръщане в активното съединение монометил триазеноимидазол карбоксамид (МТІС). Смята се, че цитотоксичността на МТІС се дължи предимно на алкилирането на гуанина на място О⁶ с допълнително алкилиране на място N⁷. Смята се, че в последващото развитие на цитотоксични лезии участва и аберантно репарирание на метиловата група.

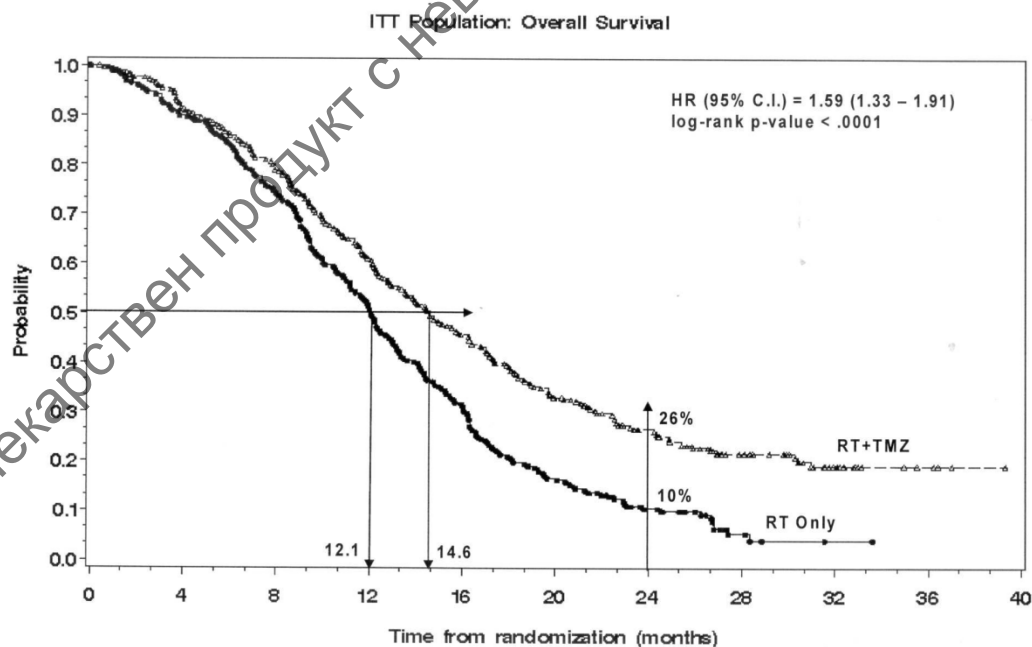
Клинична ефикасност и безопасност

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Общо 573 пациенти са рандомизирани да получават или TMZ + ЛТ (n=287), или само ЛТ (n=286). Пациентите в групата на TMZ с ЛТ, са получавали едновременно TMZ (75 mg/m²) веднъж дневно, като са започвали в първия ден на ЛТ и са продължавали до последния ден на ЛТ - в продължение на 42 дни (при максимален период 49 дни). След това са преминавали на монотерапия с TMZ (150 -200 mg/m²) от 1 до 5 ден на всеки 28-дневен цикъл при максимум 6 цикъла, като монотерапията е започвала 4 седмици след края на ЛТ. Пациентите от контролната група са получавали само ЛТ. Профилактика на пневмоцистната пневмония *Pneumocystis jirovecii* (РСР) е необходима по време на ЛТ, както и при комбинираното лечение с TMZ.

TMZ е прилаган като адювантна терапия по време на периода на проследяване при 161 пациенти от 282 (57%) в групата, получавала само ЛТ, и при 62 пациенти от 277 (22%) в групата, получавала TMZ и ЛТ.

По отношение на общата преживяемост коефициентът на риск (HR) е 1,59 (HR 1,33 – 1,91 при 95% CI) с log-rank p < 0,0001 в полза на групата, получавала TMZ. Очакваната 2-годишна преживяемост (26% срещу 10%) е по-висока за групата, получавала TMZ и ЛТ. Добавянето на TMZ към ЛТ, последвана от монотерапия с TMZ при лечението на пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, води до статистически значимо повишаване на общата преживяемост (OS) в сравнение със самостоятелна ЛТ (Фигура 1).



Фигура 1. Криви на Каплан-Майер за общата преживяемост (intent-to-treat популация)

Резултатите от изпитването не се отнасят до пациентите в лошо състояние (PS=2 по скалата на СЗО, n=70), където общата преживяемост и времето до прогресия са сходни и в двете групи. Все пак, изглежда, че и в тази група пациенти няма неоправдано високи рискове.

Рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Данните за клиничната ефикасност при болни с мултиформен глиобластом (функционално състояние по Karnofsky [KPS] ≥ 70), рецидивирал или прогресиращ след операция и лъчетерапия, са въз основа на две клинични изпитвания с перорален TMZ. Едното е неконтролирано изпитване при 138 пациенти (29% от тях са получавали предшестваща химиотерапия), а другото – рандомизирано, активно-контролирано изпитване с TMZ спрямо прокарбазин при общо 225 пациенти (67% от тях са получавали предшестваща химиотерапия с нитрозоурейни препарати). И при двете изпитвания първичната крайна точка е свободната от прогресия преживяемост, определена чрез ЯМР или неврологично влошаване. При неконтролираното изпитване свободната от прогресия преживяемост на 6-ия месец е 19%, средната продължителност на преживяемостта без прогресия е 2,1 месеца, а средната обща преживяемост – 5,4 месеца. Степента на обективно повлияване (ORR), по преценка след ЯМР, е 8%.

При рандомизираното активно контролирано изпитване, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е значително по-висока в групата с TMZ, в сравнение с групата с прокарбазин (21% срещу 8%, съответно хи-квадрат $p = 0,008$) при средна продължителност на свободната от прогресия преживяемост съответно 2,89 и 1,88 месеца (log-rank $p = 0,0063$). Средната преживяемост е съответно 7,34 и 5,66 месеца за TMZ и прокарбазин (log-rank $p = 0,33$). Процентът на живите на 6-ия месец пациенти е значително по-висок в групата, лекувана с TMZ (60%), в сравнение с групата, лекувана с прокарбазин (44%) (хи-квадрат $p = 0,019$). При пациенти с предшестваща химиотерапия, е отчетен благоприятен ефект при участниците с KPS > 80 .

Данните за времето до влошаване на неврологичния статус дават предимство на TMZ пред прокарбазин, както и данните за времето до влошаване на общото състояние (понижаване на KPS под 70 или понижаването му с поне 30 точки). Средната продължителност на периода до прогресия при тези крайни точки е по-дълъг с 0,7 до 2,1 месеца в групата, лекувана с TMZ, отколкото в групата, лекувана с прокарбазин (log-rank $p = < 0,01$ до 0,03).

Рецидивирал анапластичен астроцитом

В многоцентрово проспективно изпитване фаза II за оценка на безопасността и ефикасността на пероралния TMZ за лечение на пациенти с първи рецидив на анапластичен астроцитом, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е 46%. Медианата на продължителността на преживяемост без прогресия е 5,4 месеца. Средната обща преживяемост е 14,6 месеца. Процентът на повлияли се от лечението пациенти, преценен при централната обработка на резултатите, е 35% (13 пълни ремисии и 43 частични ремисии) за intent-to-treat (ITT) популацията, $n=162$. При 43 пациенти е съобщено за стабилизиране на болестта. Шестмесечната преживяемост без проява на симптоми ITT популацията е 44% при медиана на преживяемост без проява на симптоми 4,6 месеца, което е сходно с резултатите за свободната от прогресия преживяемост. При пациентите, на които е направено хистологично изследване, резултатите за ефикасността са сходни. Постигането на рентгенологично обективен отговор или поддържането на свободно от прогресия състояние е свързано със запазено или подобро качество на живот.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3-18 години) с рецидивирал глиом на мозъчния ствол или рецидивирал високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Поносимостта към TMZ е сравнима с тази при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

TMZ се хидролизира спонтанно при физиологично pH, първоначално до активния метаболит 3-метил-(триазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамид (MTIC). MTIC се хидролизира спонтанно до

5-амино-имидазол-4-карбоксамид (AIC), известен междинен продукт в биосинтеза на пурины и нуклеинови киселини, и до метилхидразин, който се счита за активното алкилиращо съединение. Цитотоксичността на MTIC се отдава преди всичко на алкилиране на ДНК предимно на O⁶ и N⁷ място на гуанина. Експозицията на MTIC и AIC съответства приблизително на 2,4% и на 23% от AUC на TMZ. *In vivo* t_{1/2} на MTIC е подобен на този на TMZ – 1,8 часа.

Абсорбция

След перорално приложение при възрастни пациенти TMZ се абсорбира бързо, като пиковите концентрации се достигат най-рано 20 минути след прилагане (средно между 0,5 и 1,5 часа). След перорално приложение на маркиран с ¹⁴C TMZ средната екскреция с фецеса на ¹⁴C в продължение на 7 дни след приема е била 0,8%, което означава пълна абсорбция.

Разпределение

TMZ се свързва слабо с протеините (10-20%), поради което не се очаква да взаимодейства с вещества, свързващи се с протеините във висока степен.

Изследвания с позитрон-емисионен томограф (PET) при хора, както и предклиничните данни показват, че TMZ преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера и се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). Проникването в ЦСТ е потвърдено при един пациент. Бионаличността на TMZ в ЦСТ, преценена според AUC, е приблизително 30% от тази в плазмата, което съответства с данните при животни.

Елиминиране

Плазменият полуживот (t_{1/2}) е приблизително 1,8 часа. Главният път за елиминиране на ¹⁴C е бъбречният. След перорално приложение около 5 до 10% от дозата се излъчва непроменена в урината в продължение на 24 часа, а остатъкът се екскретира като темозоломидова киселина, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид (AIC) или неидентифицирани полярни метаболити.

Повишаването на плазмената концентрация е дозозависимо. Плазменият клирънс, обемът на разпределение и плазменият полуживот не зависят от дозата.

Специални популации

Популационният анализ на фармакокинетиката на TMZ показва, че плазменият клирънс на TMZ не зависи от възрастта, бъбречната функция или тютюнопушенето. В отделно фармакокинетично проучване плазмените фармакокинетични профили на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане са сходни с наблюдаваните при болни с нормална чернодробна функция.

При педиатрични пациенти AUC е по-голяма в сравнение с възрастни; въпреки това максималната поносима доза (MTD) и за деца и възрастни е 1 000 mg/m² на цикъл.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания на токсичността при курс от един (5-дневен прием, 23-дневна пауза), 3 и 6 цикъла са провеждани при плъхове и кучета. Токсичните ефекти са основно върху костния мозък, лимфоретикуларната система, тестисите, храносмилателния тракт, а при по-високи дози, летални за 60% до 100% от плъховете и кучетата, е наблюдавана и дегенерация на ретината. Повечето увреждания, с изключение на тези на мъжката полова система и дегенерацията на ретината, са обратими. Все пак, понеже дозите, водещи до дегенерация на ретината, са от порядъка на леталната доза, както и поради факта, че при клинични проучвания не са наблюдавани подобни нежелани ефекти, за тази проява на токсичност се смята, че не е клинично значима.

TMZ е ембриотоксичен, тератогенен и генотоксичен алкилиращ агент. TMZ е по-силно токсичен за плъхове и кучета, отколкото за хора, и терапевтичната доза се доближава до минималната летална доза за плъхове и кучета. Дозозависимата левкопения и тромбоцитопения изглежда е чувствителен показател за токсичността. При курсове от 6 цикъла при плъхове са наблюдавани голям брой неоплазми, включително карцином на гърдата, кератокантом на кожата, базоцелуларен карцином, докато при кучета не е наблюдавано развитие на тумори и преканцерози. Изглежда, че плъховете са особено чувствителни към канцерогенните ефекти на TMZ, като при тях тумори започват да възникват в рамките на 3 месеца от началото на лечението. Този латентен период е много кратък дори за алкилиращ агент.

Тестът за хромозомни аберации на Еймс със салмонела и тестът за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв показват мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна
силициев диоксид, колоиден безводен
натриев нишестен гликолат тип А
винена киселина
стеаринова киселина

Състав на капсулата:

желатин
титанов диоксид (Е 171)
индигокармин (Е 132)
вода

Печатно мастило:

шеллак
черен железен оксид (Е 172)
калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилка

Да не се съхранява над 25 °С.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

Саше

Да не се съхранява над 25°С.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка

Бутилка от кафяво стъкло тип III със защитена от деца полипропиленова капачка запушалка, съдържаща 5 или 20 твърди капсули.

Бутилките съдържат торбичка със сушител.

Картонената опаковка съдържа една бутилка.

Саше

Саше от полиестер/алуминий/полиетилен (PET/alu/PE).

Всяко саше съдържа 1 твърда капсула.

Опаковка от 5 или 20 твърди капсули, запечатани поотделно в сашета.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите не трябва да се отварят. Ако някоя капсула се повреди, избягвайте контакт на праха с кожата и лигавиците. При контакт на кожата или лигавиците с Temozolomid Sandoz незабавно измийте засегнатия участък обилно с вода и сапун.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съхраняват капсулите на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/013
EU/1/10/617/014
EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 19 ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 180 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 180 mg темозоломид (*temozolomide*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 131,4 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсулата)

Твърдите капсули имат бяло тяло, тъмно червено капаче и са напечатани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ“. Върху тялото е отпечатан надпис „180“.

Всяка капсула е с дължина около 19,3 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Temozolomide Sandoz е показан за лечение на:

- възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, едновременно с лъчетерапия (ЛТ), и след това, като монотерапия.
- деца над 3-годишна възраст, юноши и възрастни пациенти с малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом, рецидивирали или с белези на прогресия след стандартна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Temozolomide Sandoz трябва да се предписва само от лекари с опит в онкологичното лечение на мозъчни тумори.

Може да се приложи антиеметично лечение (вж. точка 4.4).

Дозировка

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Temozolomide Sandoz се прилага в комбинация с фокална лъчетерапия (във фазата на комбинирано лечение), след което – до 6 цикъла като монотерапия с темозоломид (TMZ) (фаза на монотерапия).

Фаза на комбинирано лечение

TMZ се прилага перорално в доза 75 mg/m² дневно в продължение на 42 дни едновременно с фокална лъчетерапия (60 Gy, разделени на 30 фракции). Не се препоръчва намаляване на дозата, но преценка за отлагане или прекъсване на лечението с TMZ трябва да се прави всяка седмица според критериите за хематологична и нехематологична токсичност. Прилагането на

TMZ може да бъде продължено през целия 42-дневен период на комбинирано лечение (максимум 49 дни), ако са изпълнени всички представени по-долу условия:

- абсолютен брой на неутрофилните гранулоцити (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$
- нехематологична токсичност според Общите критерии за токсичност (СТС) ≤ 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

По време на лечението ежеседмично трябва да се изследва пълна кръвна картина. Прекратяването или временното спиране на приема на TMZ по време на фазата на комбинирано лечение трябва да става въз основа на критериите за хематологична и нехематологична токсичност, изброени в Таблица 1.

Таблица 1. Прекратяване или прекъсване на приемана TMZ по време на комбинирано лечение с лъчетерапия и TMZ		
Токсичност	Временно спиране на приема на TMZ ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	$\geq 0,5$ и $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Брой на тромбоцитите	≥ 10 и $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	2 степен по СТС	3 или 4 степен по СТС

а: лечението с TMZ може да бъде подновено, ако пациентът отговаря на следните критерии: Абсолютен брой на неутрофилите $> 1,5 \times 10^9/l$; брой на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9/l$; нехематологична токсичност по СТС < 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене, повръщане).

Фаза на монотерапия

Четири седмици след приключване на фазата на комбинираното лечение TMZ + ЛТ, TMZ се прилага като монотерапия при максимум 6 цикъла. Дозата при Цикъл 1 (монотерапия) е 150 mg/m^2 еднократно дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23 дни без лечение. В началото на Цикъл 2 дозата се повишава до 200 mg/m^2 , ако нехематологичната токсичност по СТС за Цикъл 1 е ≤ 2 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане), абсолютният брой на неутрофилите е $\geq 1,5 \times 10^9/l$, тромбоцитният брой е $\geq 100 \times 10^9/l$. Ако в Цикъл 2 дозата не се повиши, не трябва да се повишава и в следващите цикли. Веднъж повишена, дозата остава 200 mg/m^2 дневно през първите 5 дни от всеки последващ цикъл, освен ако няма прояви на токсичност. Преценката за намаляване на дозата и прекратяване на лечението по време на монотерапията трябва да се прави според критериите, изброени в Таблица 2 и Таблица 3.

По време на курса на лечение на Ден 22 (21 дни след първата доза TMZ) трябва да се изследва пълна кръвна картина. Дозата трябва да бъде редуцирана или приложението прекратено според критериите в Таблица 3.

Таблица 2. Дозови нива на TMZ при монотерапия		
Дозово ниво	Доза TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ден}$)	Забележки
- 1	100	Намаляване поради предшестващи прояви на токсичност
0	150	Доза по време на Цикъл 1
1	200	Доза от Цикъл 2 до Цикъл 6 при липса на прояви на токсичност

Таблица 3. Намаляване на дозата при прекратяване на приема на TMZ при монотерапия		
Токсичност	Намаляване на TMZ с 1 дозово ниво ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Вижте „б“
Брой на тромбоцитите	< 50 x 10 ⁹ /l	Вижте „б“
Нехематологична токсичност по CTC (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	3 степен по CTC	4 степен по CTC ^б

а: Дозовите нива на TMZ са представени в Таблица 2.

б: Приемът на TMZ трябва да се прекрати, ако:

- при дозово ниво -1 (100 mg/m²) все още се наблюдава неприемливо висока токсичност
- след намаляване на дозата отново се наблюдава нехематологична токсичност от 3 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

Възрастни и педиатрични пациенти на или над 3-годишна възраст с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Един терапевтичен цикъл продължава 28 дни. При пациенти, които преди това не са подлагани на химиотерапия, TMZ се прилага перорално в доза 200 mg/m² веднъж дневно през първите 5 дни, като следват 23 дни прекъсване на терапията (общо 28 дни). При пациенти с предходна химиотерапия, началната доза е 150 mg/m² веднъж дневно, като по време на втория цикъл дозата се повишава до 200 mg/m² еднократно дневно в продължение на 5 дни, ако няма прояви на хематологична токсичност (вж. точка 4.4).

Специални популации

Педиатрична популация

При пациенти на възраст 3 или повече години TMZ трябва да се прилага само при рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом. Опитът при тези деца е много ограничен (вж. точки 4.4 и 5.1). Безопасността и ефикасността на TMZ при деца на възраст до 3 години не са установени. Липсват данни.

Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на TMZ е сравнима при пациенти с нормална чернодробна функция и при такива с леко или умерено чернодробно увреждане. Липсват данни за приложението на TMZ при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас C по Child) или с бъбречно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните особености на TMZ е малко вероятно да е необходима редукция на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с някаква степен на бъбречно увреждане. Въпреки това при такива пациенти TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичният анализ на популацията пациенти на възраст 19-78 години показва, че клирънсът на TMZ не се повлиява от възрастта. Въпреки това при пациенти в старческа възраст (> 70-годишна възраст) може да съществува повишен риск от неутропения и тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Темозоломиде Sandoz твърди капсули трябва да се приема на гладно.

Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода и не трябва да се отварят или дъвчат.

Ако след приема се наблюдава повръщане, не трябва да се приема втора доза през същия ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към дакарбазин (DTIC).

Тежка миелосупресия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Опортюнистични инфекции и повторно активиране на инфекции

По време на лечението с TMZ (вж. раздел 4.8) са наблюдавани опортюнистични инфекции (като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*) и повторно активиране на инфекции (като вирус на хепатит В (HBV), цитомегаловирус (CMV)).

Херпетичен менингоенцефалит

В постмаркетинговия период са наблюдавани случаи на херпетичен менингоенцефалит (включително летални случаи) при пациенти, които приемат TMZ в комбинация с лъчетерапия, включително случаи на съпътстващо приложение на стероиди.

Пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*

При пилотно изпитване на удължената 42-дневна схема е установено, че пациентите, подложени на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ са с повишен риск от развитие на пневмоцистна пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Поради това е необходима профилактика на PCP при всички пациенти, подлагани на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ по 42-дневната схема (при максимум 49 дни), независимо от лимфоцитния брой. Ако се развие лимфопения, профилактиката трябва да продължи до подобряване на лимфопенията до степен ≤ 1 .

При дълги терапевтични схеми с TMZ може да се наблюдава повишена честота на PCP. Все пак всички пациенти, приемащи TMZ, особено тези, приемащи и стероиди, трябва да се следят внимателно за развитие на PCP, без значение от терапевтичната схема. Има съобщения за случаи на фатална респираторна недостатъчност при пациенти, приемащи TMZ, и по-специално – в комбинация с дексаметазон или други стероиди.

HBV

Докладвано е повторно активиране на хепатит, причинен от вируса на хепатит В (HBV), в някои случаи водещо до смърт. Преди да се започне лечение при пациенти с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване), трябва да се проведат консултации с експерти по чернодробни заболявания. По време на лечението пациентите трябва да бъдат подложени на адекватно наблюдение и овладяване на състоянието.

Хепатотоксичност

При пациенти, лекувани с TMZ се съобщава за чернодробни увреждания, включително фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Необходимо е провеждане на изходни изследвания на чернодробната функция, преди започване на лечението. Ако са абнормни, лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск, преди да назначи темозоломид, включително да оцени вероятността за фатална чернодробна недостатъчност. При пациенти на 42-дневен цикъл на лечение изследванията на чернодробна функция трябва да се повторят в средата на цикъла. Изследванията на чернодробната функция трябва да се правят на всички пациенти след всеки терапевтичен цикъл. При пациенти със значими аномалии на чернодробната функция лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск от продължаване на лечението. Чернодробна токсичност може да се появи няколко седмици или повече след последното лечение с темозоломид.

Злокачествени заболявания

Има съобщения и за много редки случаи на миелодиспластичен синдром и вторични неоплазии, включително миелоидна левкемия (вж. точка 4.8).

Антиеметично лечение

Гаденето и повръщането са много чести при прием на TMZ. Антиеметично лечение може да се приложи преди или след приема на TMZ.

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом:

Антиеметична профилактика се препоръчва преди първата доза по време на комбинираната фаза и изрично се препоръчва по време на фазата на монотерапия.

Пациенти с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Пациентите с тежко повръщане (3 или 4 степен) при предишни терапевтични цикли може да се нуждаят от антиеметична терапия.

Лабораторни показатели

Възможно е пациентите, лекувани с TMZ, да развият миелосупресия, включително продължителна панцитопения, която може да доведе до апластична анемия, в някои случаи с фатален изход. В някои случаи, едновременната експозиция на лекарствени продукти, във връзка с апластична анемия, включително карбамазепин, фенитоин и сулфаметоксазол/триметоприм, усложнява оценката. Преди да започнат прием на лекарствения продукт, пациентите трябва да отговарят на следните лабораторни показатели: абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитен брой $\geq 100 \times 10^9/l$. Пълна кръвна картина трябва да се изследва на Ден 22 (21 дни след първата доза) или в рамките на 48 часа от този ден, след което да се изследва ежеседмично докато абсолютният брой на неутрофилите стане $> 1,5 \times 10^9/l$, а броят на тромбоцитите $> 100 \times 10^9/l$. Ако абсолютният брой на неутрофилите падне до $< 1,0 \times 10^9/l$ или броят на тромбоцитите достигне $< 50 \times 10^9/l$ по време на който и да е цикъл, при следващия цикъл дозата трябва да бъде редуцирана с едно дозово ниво (вж. точка 4.2). Дозовите нива са 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 и 200 mg/m^2 . Най-ниската препоръчвана доза е 100 mg/m^2 .

Педиатрична популация

Липсва клиничен опит с TMZ при деца под 3-годишна възраст. Опитът с по-големи деца и юноши е много ограничен (вж. точки 4.2 и 5.1).

Пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години)

Пациентите в старческа възраст изглежда са с повишен риск от развитие на неутропения и тромбоцитопения, в сравнение с по-млади пациенти. Следователно при пациенти в старческа възраст TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти от женски пол

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Пациенти от мъжки пол

Мъжете, лекувани с TMZ, трябва да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приемането на последната доза и да потърсят съвет за замразяване на сперма преди началото на лечението (вж. точка 4.6).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В отделно проучване фаза I прилагането на TMZ с ранитидин не променя абсорбцията на темозоломид или бионаличността на активния му метаболит монометил триазеноимидазол карбоксамид (MTIC).

Приемът на TMZ с храна води до намаляване с 33% на C_{max} и намаляване с 9% на площта под кривата на плазмената концентрация (AUC).

Понеже не може да се изключи, че промяната на C_{max} е клинично значима, Temozolomide Sandoz трябва да се приема без храна.

С популяционен фармакокинетичен анализ при клинични проучвания фаза II е установено, че едновременният прием с дексаметазон, прохлорперазин, фенитоин, карбамазепин, ондансетрон, H_2 -рецепторни антагонисти или фенобарбитал не променя клирънса на TMZ. Едновременният прием с валпроева киселина е свързан с малко, но статистически значимо намаление на клирънса на TMZ.

Не са правени проучвания, които да определят ефекта на TMZ върху метаболизма или елиминирането на други лекарствени продукти. Все пак, тъй като TMZ не се метаболизира в черния дроб и се свързва в ниска степен с плазмените протеини, е малко вероятно да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Употребата на TMZ в комбинация с други миелосупресивни препарати може да повиши риска от миелосупресия.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни при бременни жени. Предклинични проучвания при плъхове и зайци, получили доза от 150 mg/m² показват тератогенност и/или ембриотоксичност (вж. точка 5.3).

Temozolomide Sandoz не трябва да се прилага при бременни жени. Ако се налага прием по време на бременност, пациентката трябва да бъде запозната с потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали TMZ се екскретира в кърмата; поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с TMZ.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Фертилитет при мъжете

TMZ може да покаже генотоксични ефекти. Поради това мъжете, лекувани с него, трябва да използват ефективни контрацептивни средства и да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приема на последната доза и да потърсят съвет за криоконсервиране на сперма преди началото на лечението поради риска от развитие на необратим инфертилитет в резултат от лечението с TMZ.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TMZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини поради умора и сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Опит от клинични изпитвания

При пациенти, лекувани с TMZ в клинични изпитвания, най-честите нежелани реакции са гадене, повръщане, констипация, анорексия, главоболие, отпадналост, гърчове и обриви. За повечето хематологични нежелани реакции, има чести съобщения, като под Таблица 4 са посочени честотите на лабораторните находки от 3-4 степен.

При пациенти с рецидивирал или прогресиращ глиом, гадене (43%) и повръщане (36%) обикновено са от 1 или 2 степен (0-5 епизода на повръщане за 24 часа) и са или самоограничаващи се, или лесно поддаващи се на контрол със стандартна антиеметична терапия. Честотата на тежко гадене и повръщане е 4%.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 4 са представени нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания и съобщени от пост-маркетингова употреба на TMZ. Тези реакции са групирани по системно-органични класове и честота. Групирането по честота се определя по следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид	
Инфекции и инфестации	
Чести:	Инфекции, херпес зостер, фарингит ^a , орална кандидоза
Нечести:	Опортюнистична инфекция (включително РСР), сепсис [†] , херпетичен менингоенцефалит [†] , CMV инфекция, CMV реактивиране, хепатит В вирус [†] , херпес симплекс, реактивиране на инфекция, ранева инфекция, гастроентерит ^b
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	
Нечести:	Миелодиспластичен синдром (МДС), вторични малигнени заболявания, включително миелоидна левкемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, лимфопения, левкопения, анемия
Нечести:	Продължителна панцитопения, апластична анемия [†] , панцитопения, петехии
Нарушения на имунната система	
Чести:	Алергична реакция
Нечести:	Анафилаксия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Кушингоиден хабитус ^c
Нечести:	Безвкусен диабет
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия
Нечести:	Хипокалиемия, повишена алкална фосфатаза
Психични нарушения	
Чести:	Възбуда, амнезия, депресия, тревожност, объркване, безсъние
Нечести:	Поведенческо разстройство, емоционална лабилност, халюцинации, апатия
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Гърчове, хемипареза, афазия/дисфазия, главоболие
Чести:	Атаксия, нарушение на равновесието, когнитивно увреждане, нарушение на концентрацията, понижено ниво на съзнанието, замайване, хипоестезия, нарушение на паметта, неврологично нарушение, невропатия ^d , парестезии, сънливост, нарушения на говора, извратен вкус, тремор

Нечести:	Епилептичен статус, хемиплегия, екстрапирамидно нарушение, паросмия, нарушение на походката, хиперестезия, сетивно разстройство, нарушение на координацията
Нарушения на очите	
Чести:	Хемианопия, замъглено виждане, нарушение на зрението ^е , дефект в зрителното поле, диплопия, болка в окото
Нечести:	Намаление на зрителната острота, сухота в очите
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Глухота ^ф , световъртеж, шум в ушите, болка в ухото ^г
Нечести:	Увреждане на слуха, хиперакузис, среден отит
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Палпитация
Съдови нарушения	
Чести:	Кръвоизлив, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, хипертония
Нечести:	Мозъчен кръвоизлив, зачервяване, топли вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Пневмония, диспнея, синусит, бронхит, кашлица, инфекция на горните дихателни пътища
Нечести:	Респираторна недостатъчност [†] , интерстициален пневмонит/пневмонит, белодробна фиброза, назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, констипация, гадене, повръщане
Чести:	Стоматит, болка в корема ^h , диспепсия, дисфагия
Нечести:	Раздуване на корема, инконтиненция на фекалии, стомашно-чревно нарушение, хемороиди, сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести:	Чернодробна недостатъчност [†] , чернодробно увреждане, хепатит, холестаза, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Обрив, алоpecia
Чести:	Еритем, суха кожа, сърбеж
Нечести:	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, еритродермия, ексфолиация на кожата, фоточувствителност, уртикария, екзантем, дерматит, засилено потене, нарушение на пигментацията
С неизвестна честота:	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Миопатия, мускулна слабост, артралгия, болка в гърба, костно-мускулна болка, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия, инконтиненция на урина

Нечести:	Дизурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Вагинален кръвоизлив, менорагия, аменорея, вагинит, болка в гърдите, импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора
Чести:	Повишена температура, грипозни симптоми, астения, неразположение, болка, оток, периферен оток ⁱ
Нечести:	Задълбочаване на заболяването, тръпки, оток на лицето, промяна в цвета на езика, жажда, нарушение на зъбите
Изследвания	
Чести:	Повишаване на чернодробните ензими ^j , понижено тегло, повишено тегло
Нечести:	Повишена гама-глутамилтрансфераза
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести:	Радиационно увреждане ^k

^a Включва фарингит, назофарингит, Стрептококов фарингит

^b Включва гастроентерит, вирусен гастроентерит

^c Включва кушингоиден хабитус, синдром на Кушинг

^d Включва невропатия, периферна невропатия, полиневропатия, периферна сензорна невропатия, периферна двигателна невропатия

^e Включва нарушено зрение, нарушения на очите

^f Включва глухота, двустранна глухота, невросензорна глухота, едностранна глухота

^g Включва болка в ухото, дискомфорт в ухото

^h Включва болка в корема, болки в долната част на корема, болки в горната част на корема, коремна дискомфорт

ⁱ Включва периферен оток, периферно подуване

^j Включва повишени показатели на чернодробната функция, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишаване на чернодробните ензими

^k Включва радиационно увреждане, радиационно увреждане на кожата

[†] Включва случаи с фатален изход

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Лабораторни резултати

Наблюдавана е миелосупресия (неутропения и тромбоцитопения), която е дозоограничаващата токсичност при повечето цитостатици, включително и TMZ. При анализа на лабораторните отклонения и нежеланите събития при комбинирано лечение и при монотерапия е установено, че неутропении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 8% от пациентите. Тромбоцитопении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 14% от пациентите, получаващи TMZ.

Рецидивиращ или прогресиращ малигнен глиом

Лабораторни резултати

Тромбоцитопения от 3 или 4 степен и неутропения са наблюдавани съответно при 19% и 17% от пациентите, лекувани за малигнен глиом. Те са довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с TMZ съответно при 8% и 4% от пациентите. Миелосупресията е предвидима (обикновено през първите няколко цикъла, с максимум между ден 21 и ден 28), като възстановяването е бързо, обикновено за 1-2 седмици. Няма данни за кумулативна

миелосупресия. Тромбоцитопенията може да повиши риска от кръвоизливи, а неутропенията или левкопенията могат да повишат риска от инфекции.

Пол

При направен популационен фармакокинетичен анализ на данните от клинични изпитвания са обработени данните на 101 жени и 169 мъже, при които са известни най-ниските стойности на неутрофилите, както и данните за 110 жени и 174 мъже, при които са известни най-ниските стойности на тромбоцитите. Честотата на неутропенията от 4 степен (абсолютен неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9/l$) съответно при жени и мъже по време на първия цикъл е 12% срещу 5%, а на тромбоцитопенията от 4 степен ($< 20 \times 10^9/l$) – съответно 9% срещу 3%. Според данните за 400 пациенти с рецидив на малигнен глиом по време на първия цикъл неутропения от 4 степен е развита при 8% от жените срещу 4% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 8% от жените срещу 3% от мъжете. В проучване при 288 пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом по време на първия цикъл от лечението неутропения от 4 степен е развита при 3% от жените срещу 0% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 1% от жените срещу 0% от мъжете.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3 – 18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Въпреки, че данните са ограничени, поносимостта при деца се очаква да бъде същата както при възрастни. Безопасността на TMZ при деца на възраст под 3 години не е установена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

4.9 Предозиране

При пациенти клинично са оценявани дози от 500, 750, 1 000 и 1 250 mg/m² (обща доза за 5-дневен цикъл). Доза-ограничаващата токсичност е хематологичната токсичност и за такава се съобщава при всеки дозов режим, но при по-високи дози се очаква да е по-тежка. Един от пациентите е приемал свръхдоза от 10 000 mg (обща доза за единичен 5-дневен цикъл) и съобщените нежелани реакции са панцитопения, пирексия, мултиорганна недостатъчност и смърт. Съобщава се за пациенти, приемали препоръчваната доза в продължение на повече от 5 дни (до 64 дни), като съобщените странични събития включват костномозъчна супресия със или без инфекция, в някои случаи тежка и протрахирана и довела до смърт. В случай на предозиране е необходимо да се направи оценка на хематологичния статус. При нужда трябва да се осигури поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства – Други алкилиращи средства, АТС код: L01AX03

Механизъм на действие

Темозоломид е триазен, който при физиологично рН претърпява бързо химично превръщане в активното съединение монометил триазеноимидазол карбоксамид (МТІС). Смята се, че цитотоксичността на МТІС се дължи предимно на алкилирането на гуанина на място О⁶ с допълнително алкилиране на място N⁷. Смята се, че в последващото развитие на цитотоксични лезии участва и аберантно репарирание на метиловата група.

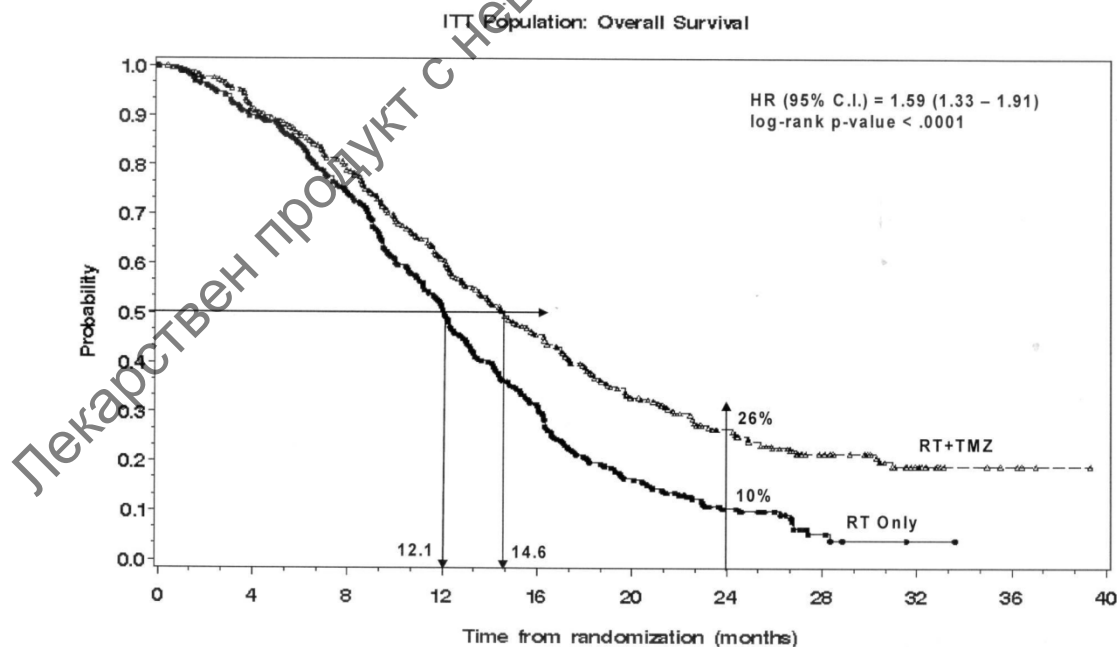
Клинична ефикасност и безопасност

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Общо 573 пациенти са рандомизирани да получават или TMZ + ЛТ (n=287), или само ЛТ (n=286). Пациентите в групата на TMZ с ЛТ, са получавали едновременно TMZ (75 mg/m²) веднъж дневно, като са започвали в първия ден на ЛТ и са продължавали до последния ден на ЛТ - в продължение на 42 дни (при максимален период 49 дни). След това са преминавали на монотерапия с TMZ (150 -200 mg/m²) от 1 до 5 ден на всеки 28-дневен цикъл при максимум 6 цикъла, като монотерапията е започвала 4 седмици след края на ЛТ. Пациентите от контролната група са получавали само ЛТ. Профилактика на пневмоцистна пневмония *Pneumocystis jirovecii* (РСР) е необходима по време на ЛТ, както и при комбинираното лечение с TMZ.

TMZ е прилаган като адювантна терапия по време на периода на проследяване при 161 пациенти от 282 (57%) в групата, получавала само ЛТ, и при 62 пациенти от 277 (22%) в групата, получавала TMZ и ЛТ.

По отношение на общата преживяемост коефициентът на риск (HR) е 1,59 (HR 1,33 – 1,91 при 95% CI) с log-rank p < 0,0001 в полза на групата, получавала TMZ. Очакваната 2-годишна преживяемост (26% срещу 10%) е по-висока за групата, получавала TMZ и ЛТ. Добавянето на TMZ към ЛТ, последвана от монотерапия с TMZ при лечението на пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, води до статистически значимо повишаване на общата преживяемост (OS) в сравнение със самостоятелна ЛТ (Фигура 1).



Фигура 1. Криви на Каплан-Майер за общата преживяемост (intent-to-treat популация)

Резултатите от изпитването не се отнасят до пациентите в лошо състояние (PS=2 по скалата на СЗО, n=70), където общата преживяемост и времето до прогресия са сходни и в двете групи. Все пак, изглежда, че и в тази група пациенти няма неоправдано високи рискове.

Рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Данните за клиничната ефикасност при болни с мултиформен глиобластом (функционално състояние по Karnofsky [KPS] ≥ 70), рецидивирал или прогресиращ след операция и лъчетерапия, са въз основа на две клинични изпитвания с перорален TMZ. Едното е неконтролирано изпитване при 138 пациенти (29% от тях са получавали предшестваща химиотерапия), а другото – рандомизирано, активно-контролирано изпитване с TMZ спрямо прокарбазин при общо 225 пациенти (67% от тях са получавали предшестваща химиотерапия с нитрозоурейни препарати). И при двете изпитвания първичната крайна точка е свободната от прогресия преживяемост, определена чрез ЯМР или неврологично влошаване. При неконтролираното изпитване свободната от прогресия преживяемост на 6-ия месец е 19%, средната продължителност на преживяемостта без прогресия е 2,1 месеца, а средната обща преживяемост – 5,4 месеца. Степента на обективно повлияване (ORR), по преценка след ЯМР, е 8%.

При рандомизираното активно контролирано изпитване, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е значително по-висока в групата с TMZ, в сравнение с групата с прокарбазин (21% срещу 8%, съответно хи-квадрат $p = 0,008$) при средна продължителност на свободната от прогресия преживяемост съответно 2,89 и 1,88 месеца (log-rank $p = 0,0063$). Средната преживяемост е съответно 7,34 и 5,66 месеца за TMZ и прокарбазин (log-rank $p = 0,33$). Процентът на живите на 6-ия месец пациенти е значително по-висок в групата, лекувана с TMZ (60%), в сравнение с групата, лекувана с прокарбазин (44%) (хи-квадрат $p = 0,019$). При пациенти с предшестваща химиотерапия, е отчетен благоприятен ефект при участниците с KPS > 80 .

Данните за времето до влошаване на неврологичния статус дават предимство на TMZ пред прокарбазин, както и данните за времето до влошаване на общото състояние (понижаване на KPS под 70 или понижаването му с поне 30 точки). Средната продължителност на периода до прогресия при тези крайни точки е по-дълъг с 0,7 до 2,1 месеца в групата, лекувана с TMZ, отколкото в групата, лекувана с прокарбазин (log-rank $p = < 0,01$ до 0,03).

Рецидивиращ анапластичен астроцитом

В многоцентрово проспективно изпитване фаза II за оценка на безопасността и ефикасността на пероралния TMZ за лечение на пациенти с първи рецидив на анапластичен астроцитом, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е 46%. Медианата на продължителността на преживяемост без прогресия е 5,4 месеца. Средната обща преживяемост е 14,6 месеца. Процентът на повлияни се от лечението пациенти, преценен при централната обработка на резултатите, е 35% (13 пълни ремисии и 43 частични ремисии) за intent-to-treat (ITT) популацията, $n=162$. При 43 пациенти е съобщено за стабилизиране на болестта. Шестмесечната преживяемост без проява на симптоми ITT популацията е 44% при медиана на преживяемост без проява на симптоми 4,6 месеца, което е сходно с резултатите за свободната от прогресия преживяемост. При пациентите, на които е направено хистологично изследване, резултатите за ефикасността са сходни. Постигането на рентгенологично обективен отговор или поддържането на свободно от прогресия състояние е свързано със запазено или подобро качество на живот.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3-18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Поносимостта към TMZ е сравнима с тази при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

TMZ се хидролизира спонтанно при физиологично рН, първоначално до активния метаболит 3-метил-(триазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамид (MTIC). MTIC се хидролизира спонтанно до 5-амино-имидазол-4-карбоксамид (AIC), известен междинен продукт в биосинтеза на пурины и нуклеинови киселини, и до метилхидразин, който се счита за активното алкилиращо съединение. Цитотоксичността на MTIC се отдава преди всичко на алкилиране на ДНК предимно на O⁶ и N⁷ място на гуанина. Експозицията на MTIC и AIC съответства приблизително на 2,4% и на 23% от AUC на TMZ. *In vivo* t_{1/2} на MTIC е подобен на този на TMZ – 1,8 часа.

Абсорбция

След перорално приложение при възрастни пациенти TMZ се абсорбира бързо, като пиковите концентрации се достигат най-рано 20 минути след прилагане (средно между 0,5 и 1,5 часа). След перорално приложение на маркиран с ¹⁴C TMZ средната екскреция с фекаса на ¹⁴C в продължение на 7 дни след приема е била 0,8%, което означава пълна абсорбция.

Разпределение

TMZ се свързва слабо с протеините (10-20%), поради което не се очаква да взаимодейства с вещества, свързващи се с протеините във висока степен.

Изследвания с позитрон-емисионен томограф (PET) при хора, както и предклиничните данни показват, че TMZ преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера и се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). Проникването в ЦСТ е потвърдено при един пациент. Бионаличността на TMZ в ЦСТ, преценена според AUC, е приблизително 30% от тази в плазмата, което съответства с данните при животни.

Елиминиране

Плазменият полуживот (t_{1/2}) е приблизително 1,8 часа. Главният път за елиминиране на ¹⁴C е бъбречният. След перорално приложение около 5 до 10% от дозата се излъчва непроменена в урината в продължение на 24 часа, а остатъкът се екскретира като темозоломидова киселина, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид (AIC) или неидентифицирани полярни метаболити.

съответства плазмената концентрация е дозозависимо. Плазменият клирънс, обемът на разпределение и плазменият полуживот не зависят от дозата.

Специални популации

Популационният анализ на фармакокинетиката на TMZ показва, че плазменият клирънс на TMZ не зависи от възрастта, бъбречната функция или тютюнопушенето. В отделно фармакокинетично проучване плазмените фармакокинетичните профили на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане са сходни с наблюдаваните при болни с нормална чернодробна функция.

При педиатрични пациенти AUC е по-голяма в сравнение с възрастни; въпреки това максималната поносима доза (MTD) и за деца и възрастни е 1 000 mg/m² на цикъл.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания на токсичността при курс от един (5-дневен прием, 23-дневна пауза), 3 и 6 цикъла са провеждани при плъхове и кучета. Токсичните ефекти са основно върху костния мозък, лимфоретикуларната система, тестисите, храносмилателния тракт, а при по-високи дози, летални за 60% до 100% от плъховете и кучетата, е наблюдавана и дегенерация на ретината. Повечето увреждания, с изключение на тези на мъжката полова система и дегенерацията на

ретината, са обратими. Все пак, понеже дозите, водещи до дегенерация на ретината, са от порядъка на леталната доза, както и поради факта, че при клинични проучвания не са наблюдавани подобни нежелани ефекти, за тази проява на токсичност се смята, че не е клинично значима.

TMZ е ембриотоксичен, тератогенен и генотоксичен алкилиращ агент. TMZ е по-силно токсичен за плъхове и кучета, отколкото за хора, и терапевтичната доза се доближава до минималната летална доза за плъхове и кучета. Дозозависимата левкопения и тромбоцитопения изглежда е чувствителен показател за токсичността. При курсове от 6 цикъла при плъхове са наблюдавани голям брой неоплазми, включително карцином на гърдата, кератокантом на кожата, базоцелуларен карцином, докато при кучета не е наблюдавано развитие на тумори и преканцерози. Изглежда, че плъховете са особено чувствителни към канцерогенните ефекти на TMZ, като при тях тумори започват да възникват в рамките на 3 месеца от началото на лечението. Този латентен период е много кратък дори за алкилиращ агент.

Тестът за хромозомни аберации на Еймс със салмонела и тестът за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв показват мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна
силициев диоксид, колоиден безводен
натриев нишестен гликолат тип А
винена киселина
стеаринова киселина

Състав на капсулата:

желатин
титанов диоксид (E 171)
жълт железен оксид (E 172)
червен железен оксид (E 172)
вода

Печатно мастило:

шеллак
черен железен оксид (E 172)
калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилка

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

Саше

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка

Бутилка от кафяво стъкло тип III със защитена от деца полипропиленова капачка запушалка, съдържаща 5 или 20 твърди капсули.

Бутилките съдържат торбичка Бутилките.

Картонената опаковка съдържа една бутилка.

Саше

Саше от полиестер/алуминий/полиетилен (PET/alu/PE).

Всяко саше съдържа 1 твърда капсула.

Опаковка от 5 или 20 твърди капсули, запечатани поотделно в сашета.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите не трябва да се отварят. Ако някоя капсула се повреди, избягвайте контакт на праха с кожата и лигавиците. При контакт на кожата или лигавиците с Temozolomid Sandoz незабавно измийте засегнатия участък обилно с вода и сапун.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съхраняват капсулите на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/017
EU/1/10/617/018
EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 19 ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 250 mg твърди капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка твърда капсула съдържа 250 mg темозоломид (*temozolomide*).

Помощно вещество с известно действие

Всяка твърда капсула съдържа 182,5 mg безводна лактоза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Твърда капсула (капсулата)

Твърдите капсули имат бяло тяло, бяло капаче и са напечатани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ“. Върху тялото е отпечатан надпис „250“.

Всяка капсула е с дължина около 21,4 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Temozolomide Sandoz е показан за лечение на:

- възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, едновременно с лъчетерапия (ЛТ), и след това, като монотерапия.
- деца над 3-годишна възраст, юноши и възрастни пациенти с малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом, рецидивирали или с белези на прогресия след стандартна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Temozolomide Sandoz трябва да се предписва само от лекари с опит в онкологичното лечение на мозъчни тумори.

Може да се приложи антиеметично лечение (вж. точка 4.4).

Дозировка

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом

Temozolomide Sandoz се прилага в комбинация с фокална лъчетерапия (във фазата на комбинирано лечение), след което – до 6 цикъла като монотерапия с темозоломид (TMZ) (фаза на монотерапия).

Фаза на комбинирано лечение

TMZ се прилага перорално в доза 75 mg/m² дневно в продължение на 42 дни едновременно с фокална лъчетерапия (60 Gy, разделени на 30 фракции). Не се препоръчва намаляване на дозата, но преценка за отлагане или прекъсване на лечението с TMZ трябва да се прави всяка седмица според критериите за хематологична и нехематологична токсичност. Прилагането на

TMZ може да бъде продължено през целия 42-дневен период на комбинирано лечение (максимум 49 дни), ако са изпълнени всички представени по-долу условия:

- абсолютен брой на неутрофилните гранулоцити (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/l$
- тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$
- нехематологична токсичност според Общите критерии за токсичност (СТС) ≤ 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

По време на лечението ежеседмично трябва да се изследва пълна кръвна картина. Прекратяването или временното спиране на приема на TMZ по време на фазата на комбинирано лечение трябва да става въз основа на критериите за хематологична и нехематологична токсичност, изброени в Таблица 1.

Таблица 1. Прекратяване или прекъсване на приемана TMZ по време на комбинирано лечение с лъчетерапия и TMZ		
Токсичност	Временно спиране на приема на TMZ ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	$\geq 0,5$ и $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Брой на тромбоцитите	≥ 10 и $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	2 степен по СТС	3 или 4 степен по СТС

а: лечението с TMZ може да бъде подновено, ако пациентът отговаря на следните критерии: Абсолютен брой на неутрофилите $> 1,5 \times 10^9/l$; брой на тромбоцитите $\geq 100 \times 10^9/l$; нехематологична токсичност по СТС < 1 степен (с изключение на алоpecia, гадене, повръщане).

Фаза на монотерапия

Четири седмици след приключване на фазата на комбинираното лечение TMZ + ЛТ, TMZ се прилага като монотерапия при максимум 6 цикъла. Дозата при Цикъл 1 (монотерапия) е 150 mg/m^2 еднократно дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23 дни без лечение. В началото на Цикъл 2 дозата се повишава до 200 mg/m^2 , ако нехематологичната токсичност по СТС за Цикъл 1 е ≤ 2 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане), абсолютният брой на неутрофилите е $\geq 1,5 \times 10^9/l$, тромбоцитният брой е $\geq 100 \times 10^9/l$. Ако в Цикъл 2 дозата не се повиши, не трябва да се повишава и в следващите цикли. Веднъж повишена, дозата остава 200 mg/m^2 дневно през първите 5 дни от всеки последващ цикъл, освен ако няма прояви на токсичност. Преценката за намаляване на дозата и прекратяване на лечението по време на монотерапията трябва да се прави според критериите, изброени в Таблица 2 и Таблица 3.

По време на курса на лечение на Ден 22 (21 дни след първата доза TMZ) трябва да се изследва пълна кръвна картина. Дозата трябва да бъде редуцирана или приложението прекратено според критериите в Таблица 3.

Таблица 2. Дозови нива на TMZ при монотерапия		
Дозово ниво	Доза TMZ ($\text{mg/m}^2/\text{ден}$)	Забележки
- 1	100	Намаляване поради предшестващи прояви на токсичност
0	150	Доза по време на Цикъл 1
1	200	Доза от Цикъл 2 до Цикъл 6 при липса на прояви на токсичност

Таблица 3. Намаляване на дозата при прекратяване на приема на TMZ при монотерапия		
Токсичност	Намаляване на TMZ с 1 дозово ниво ^a	Прекратяване на приема на TMZ
Абсолютен брой на неутрофилите	< 1,0 x 10 ⁹ /l	Вижте „б“
Брой на тромбоцитите	< 50 x 10 ⁹ /l	Вижте „б“
Нехематологична токсичност по СТС (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане)	3 степен по СТС	4 степен по СТС ^б

а: Дозовите нива на TMZ са представени в Таблица 2.

б: Приемът на TMZ трябва да се прекрати, ако:

- при дозово ниво -1 (100 mg/m²) все още се наблюдава неприемливо висока токсичност
- след намаляване на дозата отново се наблюдава нехематологична токсичност от 3 степен (с изключение на алоpecia, гадене и повръщане).

Възрастни и педиатрични пациенти на или над 3-годишна възраст с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Един терапевтичен цикъл продължава 28 дни. При пациенти, които преди това не са подлагани на химиотерапия, TMZ се прилага перорално в доза 200 mg/m² веднъж дневно през първите 5 дни, като следват 23 дни прекъсване на терапията (общо 28 дни). При пациенти с предходна химиотерапия, началната доза е 150 mg/m² веднъж дневно, като по време на втория цикъл дозата се повишава до 200 mg/m² еднократно дневно в продължение на 5 дни, ако няма прояви на хематологична токсичност (вж. точка 4.4).

Специални популации

Педиатрична популация

При пациенти на възраст 3 или повече години TMZ трябва да се прилага само при рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом. Опитът при тези деца е много ограничен (вж. точки 4.4 и 5.1). Безопасността и ефикасността на TMZ при деца на възраст до 3 години не са установени. Липсват данни.

Пациенти с чернодробно или бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на TMZ е сравнима при пациенти с нормална чернодробна функция и при такива с леко или умерено чернодробно увреждане. Липсват данни за приложението на TMZ при пациенти с тежко чернодробно увреждане (клас С по Child) или с бъбречно увреждане. Въз основа на фармакокинетичните особености на TMZ е малко вероятно да е необходима редукция на дозата при пациенти с тежко чернодробно увреждане или с някаква степен на бъбречно увреждане. Въпреки това при такива пациенти TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти в старческа възраст

Фармакокинетичният анализ на популацията пациенти на възраст 19-78 години показва, че клирънсът на TMZ не се повлиява от възрастта. Въпреки това при пациенти в старческа възраст (> 70-годишна възраст) може да съществува повишен риск от неутропения и тромбоцитопения (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Темозоломиде Sandoz твърди капсули трябва да се приема на гладно.

Капсулите трябва да се гълтат цели с чаша вода и не трябва да се отварят или дъвчат.

Ако след приема се наблюдава повръщане, не трябва да се приема втора доза през същия ден.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Свръхчувствителност към дакарбазин (DTIC).

Тежка миелосупресия (вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Опортюнистични инфекции и повторно активиране на инфекции

По време на лечението с TMZ (вж. раздел 4.8) са наблюдавани опортюнистични инфекции (като пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*) и повторно активиране на инфекции (като вирус на хепатит В (HBV), цитомегаловирус (CMV)).

Херпетичен менингоенцефалит

В постмаркетинговия период са наблюдавани случаи на херпетичен менингоенцефалит (включително летални случаи) при пациенти, които приемат TMZ в комбинация с лъчетерапия, включително случаи на съпътстващо приложение на стероиди.

Пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii*

При пилотно изпитване на удължената 42-дневна схема е установено, че пациентите, подложени на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ са с повишен риск от развитие на пневмоцистна пневмония, причинена от *Pneumocystis jirovecii* (PCP). Поради това е необходима профилактика на РСР при всички пациенти, подлагани на комбинирано лечение с TMZ и ЛТ по 42-дневната схема (при максимум 49 дни), независимо от лимфоцитния брой. Ако се развие лимфопения, профилактиката трябва да продължи до подобряване на лимфопенията до степен ≤ 1 .

При дълги терапевтични схеми с TMZ може да се наблюдава повишена честота на РСР. Все пак всички пациенти, приемащи TMZ, особено тези, приемащи и стероиди, трябва да се следят внимателно за развитие на РСР, без значение от терапевтичната схема. Има съобщения за случаи на фатална респираторна недостатъчност при пациенти, приемащи TMZ, и по-специално – в комбинация с дексаметазон или други стероиди.

HBV

Докладвано е повторно активиране на хепатит, причинен от вируса на хепатит В (HBV), в някои случаи водещо до смърт. Преди да се започне лечение при пациенти с позитивна серология за хепатит В (включително тези с активно заболяване), трябва да се проведат консултации с експерти по чернодробни заболявания. По време на лечението пациентите трябва да бъдат подложени на адекватно наблюдение и овладяване на състоянието.

Хепатотоксичност

При пациенти, лекувани с TMZ се съобщава за чернодробни увреждания, включително фатална чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.8). Необходимо е провеждане на изходни изследвания на чернодробната функция, преди започване на лечението. Ако са абнормни, лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск, преди да назначи темозоломид, включително да оцени вероятността за фатална чернодробна недостатъчност. При пациенти на 42-дневен цикъл на лечение изследванията на чернодробна функция трябва да се повторят в средата на цикъла. Изследванията на чернодробната функция трябва да се правят на всички пациенти след всеки терапевтичен цикъл. При пациенти със значими аномалии на чернодробната функция лекарят трябва да направи оценка на съотношението полза/риск от продължаване на лечението. Чернодробна токсичност може да се появи няколко седмици или повече след последното лечение с темозоломид.

Злокачествени заболявания

Има съобщения и за много редки случаи на миелодиспластичен синдром и вторични неоплазии, включително миелоидна левкемия (вж. точка 4.8).

Антиеметично лечение

Гаденето и повръщането са много чести при прием на TMZ. Антиеметично лечение може да се приложи преди или след приема на TMZ.

Възрастни пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом:

Антиеметична профилактика се препоръчва преди първата доза по време на комбинираната фаза и изрично се препоръчва по време на фазата на монотерапия.

Пациенти с рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом:

Пациентите с тежко повръщане (3 или 4 степен) при предишни терапевтични цикли може да се нуждаят от антиеметична терапия.

Лабораторни показатели

Възможно е пациентите, лекувани с TMZ, да развият миелосупресия, включително продължителна панцитопения, която може да доведе до апластична анемия, в някои случаи с фатален изход. В някои случаи, едновременната експозиция на лекарствени продукти, във връзка с апластична анемия, включително карбамазепин, фенитоин и сулфаметоксазол/триметоприм, усложнява оценката. Преди да започнат прием на лекарствения продукт, пациентите трябва да отговарят на следните лабораторни показатели: абсолютен брой на неутрофилите $\geq 1,5 \times 10^9/l$ и тромбоцитен брой $\geq 100 \times 10^9/l$. Пълна кръвна картина трябва да се изследва на Ден 22 (21 дни след първата доза) или в рамките на 48 часа от този ден, след което да се изследва ежеседмично, докато абсолютният брой на неутрофилите стане $> 1,5 \times 10^9/l$, а броят на тромбоцитите $> 100 \times 10^9/l$. Ако абсолютният брой на неутрофилите падне до $< 1,0 \times 10^9/l$ или броят на тромбоцитите достигне $< 50 \times 10^9/l$ по време на който и да е цикъл, при следващия цикъл дозата трябва да бъде редуцирана с едно дозово ниво (вж. точка 4.2). Дозовите нива са 100 mg/m^2 , 150 mg/m^2 и 200 mg/m^2 . Най-ниската препоръчвана доза е 100 mg/m^2 .

Педиатрична популация

Липсва клиничен опит с TMZ при деца под 3-годишна възраст. Опитът с по-големи деца и юноши е много ограничен (вж. точки 4.2 и 5.1).

Пациенти в старческа възраст (възраст > 70 години)

Пациентите в старческа възраст изглежда са с повишен риск от развитие на неутропения и тромбоцитопения, в сравнение с по-млади пациенти. Следователно при пациенти в старческа възраст TMZ трябва да се прилага с повишено внимание.

Пациенти от женски пол

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Пациенти от мъжки пол

Мъжете, лекувани с TMZ, трябва да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приемането на последната доза и да потърсят съвет за замразяване на сперма преди началото на лечението (вж. точка 4.6).

Лактоза

Този лекарствен продукт съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

В отделно проучване фаза I прилагането на TMZ с ранитидин не променя абсорбцията на темозоломид или бионаличността на активния му метаболит монометил триазеноимидазол карбоксамид (MTIC).

Приемът на TMZ с храна води до намаляване с 33% на C_{max} и намаляване с 9% на площта под кривата на плазмената концентрация (AUC).

Понеже не може да се изключи, че промяната на C_{max} е клинично значима, Temozolomide Sandoz трябва да се приема без храна.

С популяционен фармакокинетичен анализ при клинични проучвания фаза II е установено, че едновременният прием с дексаметазон, прохлорперазин, фенитоин, карбамазепин, ондансетрон, H_2 -рецепторни антагонисти или фенобарбитал не променя клирънса на TMZ. Едновременният прием с валпроева киселина е свързан с малко, но статистически значимо намаление на клирънса на TMZ.

Не са правени проучвания, които да определят ефекта на TMZ върху метаболизма или елиминирането на други лекарствени продукти. Все пак, тъй като TMZ не се метаболизира в черния дроб и се свързва в ниска степен с плазмените протеини, е малко вероятно да повлиява фармакокинетиката на други лекарствени продукти (вж. точка 5.2).

Употребата на TMZ в комбинация с други миелосупресивни препарати може да повиши риска от миелосупресия.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват данни при бременни жени. Предклинични проучвания при плъхове и зайци, получили доза от 150 mg/m² показват тератогенност и/или ембриотоксичност (вж. точка 5.3).

Temozolomide Sandoz не трябва да се прилага при бременни жени. Ако се налага прием по време на бременност, пациентката трябва да бъде запозната с потенциалните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали TMZ се екскретира в кърмата; поради това кърменето трябва да се преустанови по време на лечението с TMZ.

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция, за да избегнат забременяване, докато приемат TMZ и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението.

Фертилитет при мъжете

TMZ може да покаже генотоксични ефекти. Поради това мъжете, лекувани с него, трябва да използват ефективни контрацептивни средства и да бъдат посъветвани да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след приема на последната доза и да потърсят съвет за криоконсервиране на сперма преди началото на лечението поради риска от развитие на необратим инфертилитет в резултат от лечението с TMZ.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

TMZ повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини поради умора и сънливост (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Опит от клинични изпитвания

При пациенти, лекувани с TMZ в клинични изпитвания, най-честите нежелани реакции са гадене, повръщане, констипация, анорексия, главоболие, отпадналост, гърчове и обриви. За повечето хематологични нежелани реакции, има чести съобщения, като под Таблица 4 са посочени честотите на лабораторните находки от 3-4 степен.

При пациенти с рецидивирал или прогресиращ глиом, гадене (43%) и повръщане (36%) обикновено са от 1 или 2 степен (0-5 епизода на повръщане за 24 часа) и са или самоограничаващи се, или лесно поддаващи се на контрол със стандартна антиеметична терапия. Честотата на тежко гадене и повръщане е 4%.

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 4 са представени нежелани реакции, наблюдавани в клинични проучвания и съобщени от пост-маркетингова употреба на TMZ. Тези реакции са групирани по системно-органични класове и честота. Групирането по честота се определя по следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 4. Нежелани реакции при пациенти, лекувани с темозоломид	
Инфекции и инфестации	
Чести:	Инфекции, херпес зостер, фарингит ^a , орална кандидоза
Нечести:	Опортунистична инфекция (включително РСР), сепсис [†] , херпетичен менингоенцефалит [†] , CMV инфекция, CMV реактивиране, хепатит В вирус [†] , херпес симплекс, реактивиране на инфекция, ранева инфекция, гастроентерит ^b
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени	
Нечести:	Миелодиспластичен синдром (МДС), вторични малигнени заболявания, включително миелоидна левкемия
Нарушения на кръвта и лимфната система	
Чести:	Фебрилна неутропения, неутропения, тромбоцитопения, лимфопения, левкопения, анемия
Нечести:	Продължителна панцитопения, апластична анемия [†] , панцитопения, петехии
Нарушения на имунната система	
Чести:	Алергична реакция
Нечести:	Анафилаксия
Нарушения на ендокринната система	
Чести:	Кушингоиден хабитус ^c
Нечести:	Безвкусен диабет
Нарушения на метаболизма и храненето	
Много чести:	Анорексия
Чести:	Хипергликемия
Нечести:	Хипокалиемия, повишена алкална фосфатаза
Психични нарушения	
Чести:	Възбуда, амнезия, депресия, тревожност, объркване, безсъние
Нечести:	Поведенческо разстройство, емоционална лабилност, халюцинации, апатия
Нарушения на нервната система	
Много чести:	Гърчове, хемипареза, афазия/дисфазия, главоболие
Чести:	Атаксия, нарушение на равновесието, когнитивно увреждане, нарушение на концентрацията, понижено ниво на съзнанието, замайване, хипоестезия, нарушение на паметта, неврологично нарушение, невропатия ^d , парестезии, сънливост, нарушения на говора, извратен вкус, тремор

Нечести:	Епилептичен статус, хемиплегия, екстрапирамидно нарушение, паросмия, нарушение на походката, хиперестезия, сетивно разстройство, нарушение на координацията
Нарушения на очите	
Чести:	Хемианопия, замъглено виждане, нарушение на зрението ^e , дефект в зрителното поле, диплопия, болка в окото
Нечести:	Намаление на зрителната острота, сухота в очите
Нарушения на ухото и лабиринта	
Чести:	Глухота ^f , световъртеж, шум в ушите, болка в ухото ^g
Нечести:	Увреждане на слуха, хиперакузис, среден отит
Сърдечни нарушения	
Нечести:	Палпитация
Съдови нарушения	
Чести:	Кръвоизлив, белодробна емболия, дълбока венозна тромбоза, хипертония
Нечести:	Мозъчен кръвоизлив, зачервяване, топли вълни
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Чести:	Пневмония, диспнея, синусит, бронхит, кашлица, инфекция на горните дихателни пътища
Нечести:	Респираторна недостатъчност [†] , интерстициален пневмонит/пневмонит, белодробна фиброза, назална конгестия
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести:	Диария, констипация, гадене, повръщане
Чести:	Стоматит, болка в корема ^h , диспепсия, дисфагия
Нечести:	Раздуване на корема, инконтиненция на фекалии, стомашно-чревно нарушение, хемороиди, сухота в устата
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести:	Чернодробна недостатъчност [†] , чернодробно увреждане, хепатит, холестаза, хипербилирубинемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Много чести:	Обрив, алоpecia
Чести:	Еритем, суха кожа, сърбеж
Нечести:	Токсична епидермална некролиза, синдром на Stevens-Johnson, ангиоедем, еритема мултиформе, еритродермия, ексфолиация на кожата, фоточувствителност, уртикария, екзантем, дерматит, засилено потене, нарушение на пигментацията
С неизвестна честота:	Лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	
Чести:	Миопатия, мускулна слабост, артралгия, болка в гърба, костно-мускулна болка, миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Чести:	Полакиурия, инконтиненция на урина

Нечести:	Дизурия
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	
Нечести:	Вагинален кръвоизлив, менорагия, аменорея, вагинит, болка в гърдите, импотентност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Много чести:	Умора
Чести:	Повишена температура, грипозни симптоми, астения, неразположение, болка, оток, периферен оток ⁱ
Нечести:	Задълбочаване на заболяването, тръпки, оток на лицето, промяна в цвета на езика, жажда, нарушение на зъбите
Изследвания	
Чести:	Повишаване на чернодробните ензими ^j , понижено тегло, повишено тегло
Нечести:	Повишена гама-глутамилтрансфераза
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	
Чести:	Радиационно увреждане ^k

^a Включва фарингит, назофарингит, Стрептококов фарингит

^b Включва гастроентерит, вирусен гастроентерит

^c Включва кушингоиден хабитус, синдром на Кушинг

^d Включва невропатия, периферна невропатия, полиневропатия, периферна сензорна невропатия, периферна двигателна невропатия

^e Включва нарушено зрение, нарушения на очите

^f Включва глухота, двустранна глухота, невросензорна глухота, едностранна глухота

^g Включва болка в ухото, дискомфорт в ухото

^h Включва болка в корема, болки в долната част на корема, болки в горната част на корема, коремна дискомфорт

ⁱ Включва периферен оток, периферно подуване

^j Включва повишени показатели на чернодробната функция, повишена аланинаминотрансфераза, повишена аспартат аминотрансфераза, повишаване на чернодробните ензими

^k Включва радиационно увреждане, радиационно увреждане на кожата

[†] Включва случаи с фатален изход

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Лабораторни резултати

Наблюдавана е миелосупресия (неутропения и тромбоцитопения), която е дозоограничаващата токсичност при повечето цитостатици, включително и TMZ. При анализа на лабораторните отклонения и нежеланите събития при комбинирано лечение и при монотерапия е установено, че неутропении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 8% от пациентите. Тромбоцитопении от 3 и 4 степен са наблюдавани при 14% от пациентите, получаващи TMZ.

Рецидивиращ или прогресиращ малигнен глиом

Лабораторни резултати

Тромбоцитопения от 3 или 4 степен и неутропения са наблюдавани съответно при 19% и 17% от пациентите, лекувани за малигнен глиом. Те са довели до хоспитализация и/или прекъсване на лечението с TMZ съответно при 8% и 4% от пациентите. Миелосупресията е предвидима (обикновено през първите няколко цикъла, с максимум между ден 21 и ден 28), като възстановяването е бързо, обикновено за 1-2 седмици. Няма данни за кумулативна

миелосупресия. Тромбоцитопенията може да повиши риска от кръвоизливи, а неутропенията или левкопенията могат да повишат риска от инфекции.

Пол

При направен популационен фармакокинетичен анализ на данните от клинични изпитвания, са обработени данните на 101 жени и 169 мъже, при които са известни най-ниските стойности на неутрофилите, както и данните за 110 жени и 174 мъже, при които са известни най-ниските стойности на тромбоцитите. Честотата на неутропенията от 4 степен (абсолютен неутрофилен брой $< 0,5 \times 10^9/l$) съответно при жени и мъже по време на първия цикъл е 12% срещу 5%, а на тромбоцитопенията от 4 степен ($< 20 \times 10^9/l$) – съответно 9% срещу 3%. Според данните за 400 пациенти с рецидив на малигнен глиом по време на първия цикъл неутропения от 4 степен е развита при 8% от жените срещу 4% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 8% от жените срещу 3% от мъжете. В проучване при 288 пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом по време на първия цикъл от лечението неутропения от 4 степен е развита при 3% от жените срещу 0% от мъжете, а тромбоцитопения от 4 степен – при 1% от жените срещу 0% от мъжете.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3 – 18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Въпреки, че данните са ограничени, поносимостта при деца се очаква да бъде същата както при възрастни. Безопасността на TMZ при деца на възраст под 3 години не е установена.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)

4.9 Предозиране

При пациенти клинично са оценявани дози от 500, 750, 1 000 и 1 250 mg/m² (обща доза за 5-дневен цикъл). Доза-ограничаващата токсичност е хематологичната токсичност и за такава се съобщава при всеки дозов режим, но при по-високи дози се очаква да е по-тежка. Един от пациентите е приемал свръхдоза от 10 000 mg (обща доза за единичен 5-дневен цикъл) и съобщените нежелани реакции са панцитопения, пирексия, мултиорганна недостатъчност и смърт. Съобщава се за пациенти, приемали препоръчаната доза в продължение на повече от 5 дни (до 64 дни), като съобщените странични събития включват костномозъчна супресия със или без инфекция, в някои случаи тежка и протрахирана и довела до смърт. В случай на предозиране е необходимо да се направи оценка на хематологичния статус. При нужда трябва да се осигури поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства – Други алкилиращи средства, АТС код: L01AX03

Механизъм на действие

Темозоломид е триазен, който при физиологично рН претърпява бързо химично превръщане в активното съединение монометил триазеноимидазол карбоксамид (МТІС). Смята се, че цитотоксичността на МТІС се дължи предимно на алкилирането на гуанина на място О⁶ с допълнително алкилиране на място N⁷. Смята се, че в последващото развитие на цитотоксични лезии участва и аберантно репарирание на метиловата група.

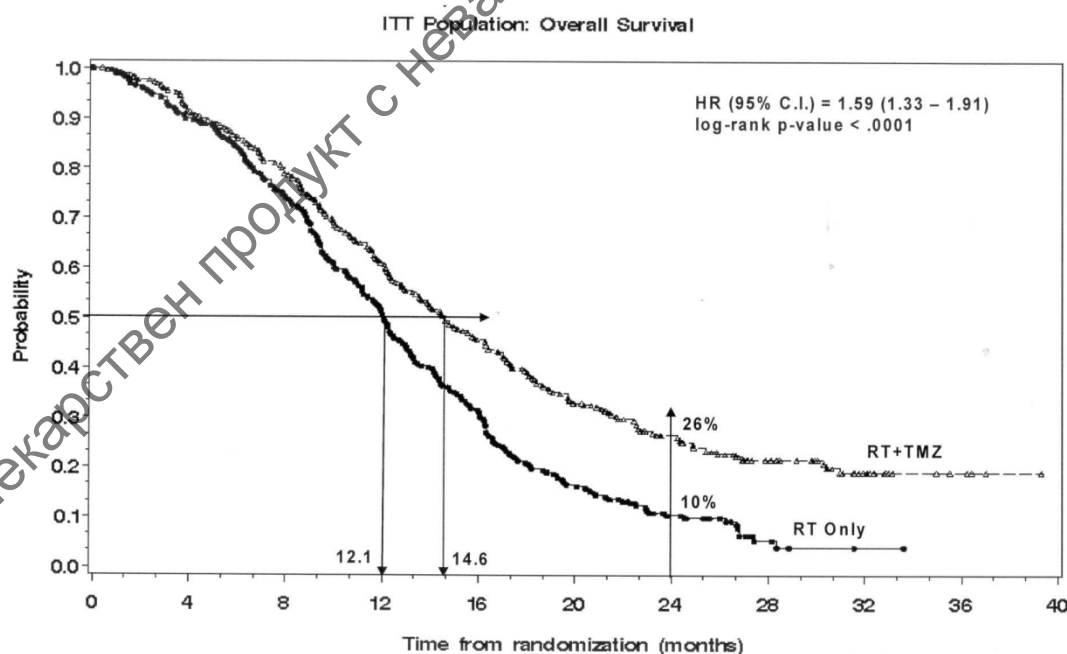
Клинична ефикасност и безопасност

Новодиагностициран мултиформен глиобластом

Общо 573 пациенти са рандомизирани да получават или TMZ + ЛТ (n=287), или само ЛТ (n=286). Пациентите в групата на TMZ с ЛТ, са получавали едновременно TMZ (75 mg/m²) веднъж дневно, като са започвали в първия ден на ЛТ и са продължавали до последния ден на ЛТ - в продължение на 42 дни (при максимален период 49 дни). След това са преминавали на монотерапия с TMZ (150 -200 mg/m²) от 1 до 5 ден на всеки 28-дневен цикъл при максимум 6 цикъла, като монотерапията е започвала 4 седмици след края на ЛТ. Пациентите от контролната група са получавали само ЛТ. Профилактика на пневмоцистна пневмония *Pneumocystis jirovecii* (РСР) е необходима по време на ЛТ, както и при комбинираното лечение с TMZ.

TMZ е прилаган като адювантна терапия по време на периода на проследяване при 161 пациенти от 282 (57%) в групата, получавала само ЛТ, и при 62 пациенти от 277 (22%) в групата, получавала TMZ и ЛТ.

По отношение на общата преживяемост коефициентът на риск (HR) е 1,59 (HR 1,33 – 1,91 при 95% CI) с log-rank p < 0,0001 в полза на групата, получавала TMZ. Очакваната 2-годишна преживяемост (26% срещу 10%) е по-висока за групата, получавала TMZ и ЛТ. Добавянето на TMZ към ЛТ, последвана от монотерапия с TMZ при лечението на пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом, води до статистически значимо повишаване на общата преживяемост (OS) в сравнение със самостоятелна ЛТ (Фигура 1).



Фигура 1. Криви на Каплан-Майер за общата преживяемост (intent-to-treat популация)

Резултатите от изпитването не се отнасят до пациентите в лошо състояние (PS=2 по скалата на СЗО, n=70), където общата преживяемост и времето до прогресия са сходни и в двете групи. Все пак, изглежда, че и в тази група пациенти няма неоправдано високи рискове.

Рецидивирал или прогресиращ малигнен глиом

Данните за клиничната ефикасност при болни с мултиформен глиобластом (функционално състояние по Karnofsky [KPS] ≥ 70), рецидивирал или прогресиращ след операция и лъчетерапия, са въз основа на две клинични изпитвания с перорален TMZ. Едното е неконтролирано изпитване при 138 пациенти (29% от тях са получавали предшестваща химиотерапия), а другото – рандомизирано, активно-контролирано изпитване с TMZ спрямо прокарбазин при общо 225 пациенти (67% от тях са получавали предшестваща химиотерапия с нитрозоурейни препарати). И при двете изпитвания първичната крайна точка е свободната от прогресия преживяемост, определена чрез ЯМР или неврологично влошаване. При неконтролираното изпитване свободната от прогресия преживяемост на 6-ия месец е 19%, средната продължителност на преживяемостта без прогресия е 2,1 месеца, а средната обща преживяемост – 5,4 месеца. Степента на обективно повлияване (ORR), по преценка след ЯМР, е 8%.

При рандомизираното активно контролирано изпитване, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е значително по-висока в групата с TMZ, в сравнение с групата с прокарбазин (21% срещу 8%, съответно хи-квадрат $p = 0,008$) при средна продължителност на свободната от прогресия преживяемост съответно 2,89 и 1,88 месеца (log-rank $p = 0,0063$). Средната преживяемост е съответно 7,34 и 5,66 месеца за TMZ и прокарбазин (log-rank $p = 0,33$). Процентът на живите на 6-ия месец пациенти е значително по-висок в групата, лекувана с TMZ (60%), в сравнение с групата, лекувана с прокарбазин (44%) (хи-квадрат $p = 0,019$). При пациенти с предшестваща химиотерапия, е отчетен благоприятен ефект при участниците с KPS > 80 .

Данните за времето до влошаване на неврологичния статус дават предимство на TMZ пред прокарбазин, както и данните за времето до влошаване на общото състояние (понижаване на KPS под 70 или понижаването му с поне 30 точки). Средната продължителност на периода до прогресия при тези крайни точки е по-дълъг с 0,7 до 2,1 месеца в групата, лекувана с TMZ, отколкото в групата, лекувана с прокарбазин (log-rank $p = < 0,01$ до 0,03).

Рецидивиращ анапластичен астроцитом

В многоцентрово проспективно изпитване фаза II за оценка на безопасността и ефикасността на пероралния TMZ за лечение на пациенти с първи рецидив на анапластичен астроцитом, преживяемостта без прогресия на 6-ия месец е 46%. Медианата на продължителността на преживяемост без прогресия е 5,4 месеца. Средната обща преживяемост е 14,6 месеца. Процентът на повлияни се от лечението пациенти, преценен при централната обработка на резултатите, е 35% (13 пълни ремисии и 43 частични ремисии) за intent-to-treat (ITT) популацията, $n=162$. При 43 пациенти е съобщено за стабилизиране на болестта. Шестмесечната преживяемост без проява на симптоми ITT популацията е 44% при медиана на преживяемост без проява на симптоми 4,6 месеца, което е сходно с резултатите за свободната от прогресия преживяемост. При пациентите, на които е направено хистологично изследване, резултатите за ефикасността са сходни. Постигането на рентгенологично обективен отговор или поддържането на свободно от прогресия състояние е свързано със запазено или подобро качество на живот.

Педиатрична популация

TMZ за перорално приложение е проучван при педиатрични пациенти (възраст 3-18 години) с рецидивиращ глиом на мозъчния ствол или рецидивиращ високостепенен астроцитом, при схема на прилагане веднъж дневно в продължение на 5 дни, на всеки 28 дни. Поносимостта към TMZ е сравнима с тази при възрастни пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

TMZ се хидролизира спонтанно при физиологично рН, първоначално до активния метаболит 3-метил-(триазен-1-ил)имидазол-4-карбоксамид (MTIC). MTIC се хидролизира спонтанно до 5-амино-имидазол-4-карбоксамид (AIC), известен междинен продукт в биосинтеза на пурины и нуклеинови киселини, и до метилхидразин, който се счита за активното алкилиращо съединение. Цитотоксичността на MTIC се отдава преди всичко на алкилиране на ДНК предимно на O⁶ и N⁷ място на гуанина. Експозицията на MTIC и AIC съответства приблизително на 2,4% и на 23% от AUC на TMZ. *In vivo* t_{1/2} на MTIC е подобен на този на TMZ – 1,8 часа.

Абсорбция

След перорално приложение при възрастни пациенти TMZ се абсорбира бързо, като пиковите концентрации се достигат най-рано 20 минути след прилагане (средно между 0,5 и 1,5 часа). След перорално приложение на маркиран с ¹⁴C TMZ средната екскреция с фецеса на ¹⁴C в продължение на 7 дни след приема е била 0,8%, което означава пълна абсорбция.

Разпределение

TMZ се свързва слабо с протеините (10-20%), поради което не се очаква да взаимодейства с вещества, свързващи се с протеините във висока степен.

Изследвания с позитрон-емисионен томограф (PET) при хора, както и предклинични данни показват, че TMZ преминава лесно през кръвно-мозъчната бариера и се открива в цереброспиналната течност (ЦСТ). Проникването в ЦСТ е потвърдено при един пациент. Бионаличността на TMZ в ЦСТ, преценена според AUC, е приблизително 30% от тази в плазмата, което съответства с данните при животни.

Елиминиране

Плазменият полуживот (t_{1/2}) е приблизително 1,8 часа. Главният път за елиминиране на ¹⁴C е бъбречният. След перорално приложение около 5 до 10% от дозата се излъчва непроменена в урината в продължение на 24 часа, а остатъкът се екскретира като темозоломидова киселина, 5-аминоимидазол-4-карбоксамид (AIC) или неидентифицирани полярни метаболити.

Повишаването на плазмената концентрация е дозозависимо. Плазменият клирънс, обемът на разпределение и плазменият полуживот не зависят от дозата.

Специални популации

Популационният анализ на фармакокинетиката на TMZ показва, че плазменият клирънс на TMZ не зависи от възрастта, бъбречната функция или тютюнопушенето. В отделно фармакокинетично проучване плазмените фармакокинетичните профили на пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане са сходни с наблюдаваните при болни с нормална чернодробна функция.

При педиатрични пациенти AUC е по-голяма в сравнение с възрастни; въпреки това максималната поносима доза (MTD) и за деца и възрастни е 1 000 mg/m² на цикъл.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Проучвания на токсичността при курс от един (5-дневен прием, 23-дневна пауза), 3 и 6 цикъла са провеждани при плъхове и кучета. Токсичните ефекти са основно върху костния мозък, лимфоретикуларната система, тестисите, храносмилателния тракт, а при по-високи дози, летални за 60% до 100% от плъховете и кучетата, е наблюдавана и дегенерация на ретината. Повечето увреждания, с изключение на тези на мъжката полова система и дегенерацията на

ретината, са обратими. Все пак, понеже дозите, водещи до дегенерация на ретината, са от порядъка на леталната доза, както и поради факта, че при клинични проучвания не са наблюдавани подобни нежелани ефекти, за тази проява на токсичност се смята, че не е клинично значима.

TMZ е ембриотоксичен, тератогенен и генотоксичен алкилиращ агент. TMZ е по-силно токсичен за плъхове и кучета, отколкото за хора, и терапевтичната доза се доближава до минималната летална доза за плъхове и кучета. Дозозависимата левкопения и тромбоцитопения изглежда е чувствителен показател за токсичността. При курсове от 6 цикъла при плъхове са наблюдавани голям брой неоплазми, включително карцином на гърдата, кератокантом на кожата, базоцелуларен карцином, докато при кучета не е наблюдавано развитие на тумори и преканцерози. Изглежда, че плъховете са особено чувствителни към канцерогенните ефекти на TMZ, като при тях тумори започват да възникват в рамките на 3 месеца от началото на лечението. Този латентен период е много кратък дори за алкилиращ агент.

Тестът за хромозомни аберации на Еймс със салмонела и тестът за хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв показват мутагенен ефект.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо:

лактоза, безводна
силициев диоксид, колоиден безводен
натриев нишестен гликолат тип А
винена киселина
стеаринова киселина

Състав на капсулата:

желатин
титанов диоксид (E 171)
вода

Печатно мастило:

шеллак
черен железен оксид (E 172)
калиев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Бутилка

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

Саше

Да не се съхранява над 25°C.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка

Бутилка от кафяво стъкло тип III със защитена от деца полипропиленова капачка запушалка, съдържаща 5 или 20 твърди капсули.

Бутилките съдържат торбичка със сушител.

Картонената опаковка съдържа една бутилка.

Саше

Саше от полиестер/алуминий/полиетилен (PET/alu/PE).

Всяко саше съдържа 1 твърда капсула.

Опаковка от 5 или 20 твърди капсули, запечатани поотделно в сашета.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Капсулите не трябва да се отварят. Ако някоя капсула се повреди, избягвайте контакт на праха с кожата и лигавиците. При контакт на кожата или лигавиците с Temozolomid Sandoz незабавно измийте засегнатия участък обилно с вода и сапун.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да съхраняват капсулите на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/021
EU/1/10/617/022
EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 март 2010 г.

Дата на последно подновяване: 19 ноември 2014 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

{ММ/ГГГГ}

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Германия

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SL-1526 Ljubljana
Словения

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализационна ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 5 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка капсула съдържа 5 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 твърди капсули
20 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/001

EU/1/10/617/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 20 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка капсула съдържа 20 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 твърди капсули
20 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/005

EU/1/10/617/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 100 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка капсула съдържа 100 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 твърди капсули
20 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/009

EU/1/10/617/010

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 140 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка капсула съдържа 140 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 твърди капсули
20 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/013

EU/1/10/617/014

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 180 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 180 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 твърди капсули
20 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/017

EU/1/10/617/018

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА БУТИЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 250 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Всяка капсула съдържа 250 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 твърди капсули
20 твърди капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/021

EU/1/10/617/022

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 5 mg твърди капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 твърди капсули
20 твърди капсули

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 20 mg твърди капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 твърди капсули
20 твърди капсули

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 100 mg твърди капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 твърди капсули
20 твърди капсули

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 140 mg твърди капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 твърди капсули
20 твърди капсули

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 180 mg твърди капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 твърди капсули
20 твърди капсули

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 250 mg твърди капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 твърди капсули
20 твърди капсули

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 5 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 5 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 x 1 твърди капсули в саше
20 x 1 твърди капсули в саше

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(НИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/025
EU/1/10/617/026

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 5 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 20 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 20 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 x 1 твърди капсули в саше
20 x 1 твърди капсули в саше

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(НИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/027
EU/1/10/617/028

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 20 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 100 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 100 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 x 1 твърди капсули в саше
20 x 1 твърди капсули в саше

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(НИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/029
EU/1/10/617/030

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 140 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 140 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 x 1 твърди капсули в саше
20 x 1 твърди капсули в саше

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(НИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/031
EU/1/10/617/032

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 140 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 180 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 180 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 x 1 твърди капсули в саше
20 x 1 твърди капсули в саше

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(НИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/033
EU/1/10/617/034

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 180 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КУТИЯ СЪДЪРЖАЩА САШЕТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 250 mg твърди капсули
темозоломид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 250 mg темозоломид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

5 x 1 твърди капсули в саше
20 x 1 твърди капсули в саше

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(НИЦА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Неволното поглъщане може да бъде смъртоносно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите, преглътнете ги цели. При повреждане на капсула, избягвайте контакт на праха с кожата, очите и носа.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/10/617/035
EU/1/10/617/036

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Temozolomide Sandoz 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC {номер}

SN {номер}

NN {номер}

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА САШЕТО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 5 mg твърди капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 капсула

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА САШЕТО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 20 mg капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 капсула

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА САШЕТО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 100 mg капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 капсула

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА САШЕТО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 140 mg капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ
--

1 капсула

6. ДРУГО

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА САШЕТО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 180 mg капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 капсула

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА САШЕТО

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Temozolomide Sandoz 250 mg капсули
темозоломид

Перорално приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 капсула

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Листовка: информация за потребителя

Temozolomide Sandoz 5 mg твърди капсули

Temozolomide Sandoz 20 mg твърди капсули

Temozolomide Sandoz 100 mg твърди капсули

Temozolomide Sandoz 140 mg твърди капсули

Temozolomide Sandoz 180 mg твърди капсули

Temozolomide Sandoz 250 mg твърди капсули

темозоломид (temozolomide)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт, или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт, или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Temozolomide Sandoz и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Temozolomide Sandoz
3. Как да приемате Temozolomide Sandoz
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Temozolomide Sandoz
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Temozolomide Sandoz и за какво се използва

Temozolomide Sandoz съдържа лекарство, наречено темозоломид. Това лекарство е противотуморно.

Temozolomide Sandoz се използва за лечение на специфични форми на мозъчни тумори:

- при възрастни с новодиагностициран мултиформен глиобластом . Temozolomide Sandoz се прилага отначало в комбинация с лъчетерапия (фаза на комбинирано лечение), след което се прилага самостоятелно (фаза на монотерапия).
- при деца на възраст 3 години и по-големи и при възрастни пациенти с малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом. Temozolomide Sandoz се прилага при тези тумори, ако те се появят отново или се влошат след стандартно лечение.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Temozolomide Sandoz

Не приемайте Temozolomide Sandoz

- ако сте алергични към темозоломид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте имали алергични реакции към дакарбазин (противораково лекарство, наричано понякога DTIC). Признаците на алергична реакция включват усещане за сърбеж, задух или хриптене, подуване на лицето, устните, езика или гърлото.
- ако някои видове кръвни клетки са силно намалени (миелосупресия), например броят на белите кръвни клетки или на тромбоцитите. Тези кръвни клетки са важни за борба с инфекциите и за нормално кръвосъсирване. Вашият лекар ще изследва кръвта Ви, за да се увери, че имате достатъчно от тези клетки, преди да започнете лечението.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да приемете Temozolomide Sandoz

- тъй като трябва да бъдете наблюдавани внимателно за развитие на тежка форма на инфекция в гръдния кош, наречена пневмоцистна пневмония (PCP). Ако сте новодиагностициран пациент (мултиформен глиобластом) може да приемате Temozolomide Sandoz в продължение на 42 дни в комбинация с пълчетерапия. В такъв случай Вашият лекар ще Ви предпише и лекарство, чрез което да се предотврати този вид пневмония (PCP).
- ако някога сте имали или е възможно сега да имате инфекция от хепатит В. Това е така, понеже темозоломид би могъл да доведе до повторно активиране на хепатит В, което може да бъде фатално в някои случаи. Пациентите ще бъде внимателно проверени от своя лекар за признаци на тази инфекция, преди да започне лечението.
- ако имате нисък брой на червените кръвни клетки (анемия), белите кръвни клетки и тромбоцитите, или проблеми с кръвосъсирването преди започване на лечението или ги получите по време на лечението. Вашият лекар може да реши да намали дозата. В тежки случаи Вашият лекар може да прекъсне, да прекрати или да промени лечението. Може да се нуждаете също така от друго лечение. В някои случаи може да се наложи да се спре лечението с Temozolomide Sandoz. Допълнително с цел проследяване на нежеланите реакции на Temozolomide Sandoz с вашите кръвни клетки кръвта Ви ще бъде изследвана често по време на лечението.
- Тъй като може да сте изложени на малък риск от други промени в кръвните клетки, включително левкемия.
- ако се появи гадене (чувство за неразположение в стомаха) и/или повръщане, които са много чести нежелани реакции на Temozolomide Sandoz (вижте точка 4). Вашият лекар може да Ви предпише лекарство (антиеметик), което ще спомогне да се предотврати повръщането.
ако повръщате често преди или по време на лечението, попитайте Вашия лекар кое е най-удачното време да приемате Temozolomide Sandoz, докато се овладее повръщането. Ако повърнете след като сте приели дозата си, не приемайте втора доза през същия ден.
- ако повишите температура или развиете симптоми на инфекция, незабавно се свържете с Вашия лекар.
- ако сте на възраст над 70 години. Може да сте по-податливи към инфекции, поява на синини при леки травми или кръвене.
- ако имате чернодробни или бъбречни проблеми, може да се наложи Вашата доза Temozolomide Sandoz да бъде коригирана.

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца на възраст под 3 години, защото не е проучвано. Има ограничена данни за пациенти на възраст над 3 години, които са приемали Temozolomide Sandoz.

Други лекарства и Temozolomide Sandoz

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Необходимо е, защото не трябва да се лекувате с Temozolomide Sandoz по време на бременност, освен ако изрично не Ви е предписан от Вашия лекар.

Жените с детероден потенциал по време на лечение с Temozolomide Sandoz и в продължение на поне 6 месеца след приключване на лечението трябва да вземат ефективни контрацептивни мерки.

Трябва да преустановите кърменето, докато сте на лечение с Temozolomide Sandoz.

Фертилитет при мъже

Temozolomide Sandoz може да причини трайно безплодие. Пациентите от мъжки пол трябва да използват ефективна контрацепция и да не създават поколение в продължение на поне 3 месеца след спиране на лечението. Препоръчва се да потърсите консултация за консервиране на сперма преди лечението.

Шофиране и работа с машини

Temozolomide Sandoz може да Ви накара да се почувствате отпаднали или сънени. В такъв случай не шофирайте и не използвайте каквато и да е техника или машини, или не карайте колело, докато не разберете как Ви влияе това лекарство (вижте точка 4).

Temozolomide Sandoz съдържа лактоза и натрий

Temozolomide Sandoz съдържа лактоза (вид захар). Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на твърда капсула, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Temozolomide Sandoz

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Дозировка и продължителност на лечението

Вашият лекар ще Ви назначи точната за Вас доза Temozolomide Sandoz. Тя зависи от ръста и телесно Ви тегло, както и от това дали имате рецидивиращ тумор и дали сте били на химиотерапия в миналото.

Преди и/или след приема на Temozolomide Sandoz може да Ви бъдат предписани други лекарства (антиеметици), за да се избегне или потисне гаденето и повръщането.

Пациенти с новодиагностициран мултиформен глиобластом:

Ако сте новодиагностициран пациент, лечението Ви ще се проведе в две фази:

- първо лечение с Temozolomide Sandoz, заедно с лъчетерапия (фаза на комбинирано лечение)
- последвано от лечение само с Temozolomide Sandoz (фаза на монотерапия).

По време на фазата на комбинирано лечение Вашият лекар ще Ви назначи 75 mg/m^2 Temozolomide Sandoz (обичайна доза).

Вие ще приемате тази доза всеки ден в продължение на 42 дни (до 49 дни), в комбинация с лъчетерапия.

Приемът на дозата Temozolomide Sandoz може да се отложи или лечението да бъде спряно, в зависимост от броя на кръвните Ви клетки и от това как понасяте лечението през фазата на комбинирано лечение.

След като приключи лъчетерапията, лечението Ви ще бъде спряно за 4 седмици. Това ще даде възможност на организма Ви да се възстанови.

След това ще започне фазата на монотерапия. По време на фазата на монотерапия дозировката и начинът, по който приемате Temozolomide Sandoz, ще бъдат различни.

Вашият лекар ще Ви назначи точната за Вас доза. Могат да се проведат до 6 периода на лечение (цикъла). Всеки един продължава 28 дни. През първите 5 дни („дни на прилагане“) от всеки цикъл ще приемате само новата си доза Temozolomide Sandoz веднъж дневно. Първата доза ще бъде 150 mg/m^2 . След това в продължение на 23 дни няма да приемате Temozolomide Sandoz. Това прави цикъл на лечение с продължителност 28 дни.

След Ден 28 ще започне следващият цикъл. Отново ще приемате Temozolomide Sandoz веднъж дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23-дневна пауза без Temozolomide Sandoz. Въз основа на броя на кръвните Ви клетки и от това как понасяте лекарството по време на всеки цикъл, дозата Temozolomide Sandoz може да бъде коригирана или приемът му да бъде временно преустановен или прекратен.

Пациенти с тумори, които са се появили отново или са се влошили (малигнен глиом, например мултиформен глиобластом или анапластичен астроцитом), лекувани само с Temozolomide Sandoz:

Терапевтичният цикъл с Temozolomide Sandoz продължава 28 дни.

Ще приемате само Temozolomide Sandoz веднъж дневно по време на първите 5 дни. Дневната доза зависи от това дали сте били на химиотерапия преди това или не.

Ако преди това не Ви е провеждана химиотерапия, първата Ви доза Temozolomide Sandoz ще бъде 200 mg/m^2 веднъж дневно през първите 5 дни. Ако преди това Ви е провеждана химиотерапия, първата Ви доза Temozolomide Sandoz ще бъде 150 mg/m^2 веднъж дневно през първите 5 дни.

Ще последват 23 дни без Temozolomide Sandoz. Това прави цикъл на лечение с продължителност 28 дни.

След Ден 28 ще започне следващият цикъл. Ще приемате отново Temozolomide Sandoz веднъж дневно в продължение на 5 дни, последвани от 23-дневна пауза без Temozolomide Sandoz.

Преди всеки нов цикъл на лечение ще Ви бъде направено изследване на кръвта, за да се провери необходимостта от коригиране на дозата Temozolomide Sandoz. Въз основа на

результатите от кръвните Ви изследвания Вашият лекар може да коригира дозата Ви за следващия цикъл.

Как да приемате Temozolomide Sandoz:

Вземайте предписаната Ви доза Temozolomide Sandoz веднъж дневно, за предпочитане по едно и също време всеки ден.

Вземайте капсулите на празен стомах; например поне един час преди закуска. Гълтайте капсулата (капсулите) цяла (цели) с чаша вода. Не отваряйте, не чупете и не дъвчете капсулите. Ако някоя капсула е повредена, избягвайте контакт на праха с кожата, очите или носа. Ако част от праха случайно попадне в очите или носа ви, изплакнете мястото обилно с вода.

В зависимост от предписаната доза, може да се наложи да вземате повече от една капсула наведнъж, понякога с различно количество на активното вещество в дозова единица (съдържание на активно вещество, в mg). Цветът на капачето на капсулата е различен при всяко различно количество на активното вещество в дозова единица (вижте таблицата по-долу)

Количество на активното вещество в дозова единица	Цвят на капачето
Temozolomide Sandoz 5 mg твърди капсули	зелен
Temozolomide Sandoz 20 mg твърди капсули	жълт
Temozolomide Sandoz 100 mg твърди капсули	розов
Temozolomide Sandoz 140 mg твърди капсули	син
Temozolomide Sandoz 180 mg твърди капсули	тъмно червено
Temozolomide Sandoz 250 mg твърди капсули	бял

Уверете се, че сте разбрали правилно и сте запомнили следното:

- точно колко капсули трябва да приемате всеки един ден от дните на прилагане. Помолете лекаря или фармацевта си да Ви запише броя капсули (включително и цвета им)
- кои са Вашите дни на прилагане.

Преглеждайте дозата си с Вашия лекар всеки път, когато започвате нов цикъл, тъй като тя може да е различна от тази по време на предшестващия цикъл.

Винаги приемайте Temozolomide Sandoz точно както Ви е казал Вашият лекар. Много е важно да се консултирате с Вашия лекар или фармацевт, ако не сте сигурни в нещо. Погрешното приемане на това лекарство може да има сериозни последствия за Вашето здраве.

Ако сте приели повече от необходимата доза Temozolomide Sandoz

Ако случайно вземете повече капсули Temozolomide Sandoz, отколкото са ви предписани, незабавно се свържете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте пропуснали да приемете Temozolomide Sandoz

Приемете пропуснатата доза възможно най-скоро през същия ден. Ако денят е изтекъл, посъветвайте се с лекаря си. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза, освен ако Вашият лекар не Ви посъветва така.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Свържете се **незабавно** с Вашия лекар, ако развиете някоя от следните реакции:

- тежка алергична реакция (на свръхчувствителност) - копривна треска, хрипене или затруднено дишане,
- неспиращо кървене,
- гърчове (конвулсии),
- повишена температура.
- студени тръпки
- тежко главоболие, което не преминава.

Лечението с Temozolomide Sandoz може да доведе до намаляване на броя на определени кръвни клетки. Това може да е причина за кървене, поява на синини, намален брой на червени кръвни клетки (анемия), повишена температура и отслабени защитни сили срещу инфекции. Намаляването на броя на кръвните клетки обикновено е краткотрайно. В някои случаи то може да е по-продължително и да доведе до развитие на много тежки форми на анемия (апластична анемия). Вашият лекар ще проверява редовно кръвта Ви за промени и ще решава дали е необходимо специфично лечение. В някои случаи може да се наложи да се намали дозата на Temozolomide Sandoz или лечението да се прекрати.

Други съобщавани нежелани реакции са изброени долу:

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- загуба на апетит, затруднен говор, главоболие
- повръщане, гадене, диария, запек
- обрив, косопад
- умора

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекции, инфекции на устната кухина, раневи инфекции
- намален брой на кръвните клетки (неутропения, тромбоцитопения, лимфопения)
- алергична реакция
- повишена кръвната захар
- нарушение на паметта, депресия, тревожност, объркване, неспособност за заспиване и поддържане на съня
- нарушена координация и равновесие
- затруднена концентрация, промени в психичното състояние или вниманието, лесно забравяне
- замаяване, нарушение на сетивата, усещане за изтръпване, треперене, необичаен вкус
- частична загуба на зрението, неясно виждане, двойно виждане, болки или сухота в очите
- глухота, шум в ушите, болка в ухото
- образуване на съсирек в белите дробове или краката, повишено кръвно налягане
- пневмония, задух, бронхит, кашлица, възпаление на синусите
- болки в стомаха или корема, раздразнен стомах/киселини, затруднено преглъщане
- суха кожа, сърбеж
- увреждане на мускулите, мускулна слабост, болки в мускулите
- болки в ставите, болка в гърба
- често уриниране, затруднено задържане на урината
- повишена температура, грипоподобни симптоми, болка, чувство за неразположение, простуда или грип
- задръжка на течности, отичане на краката

- повишаване на чернодробните ензими
- загуба на тегло, наддаване на тегло
- радиационно увреждане

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души):

- мозъчни инфекции (херпетичен менингоенцефалит), включително смъртни случаи
- нови или реактивирани (повтарящи се) инфекции, причинени от цитомегаловирус
- реактивирани инфекции с вируса на хепатит В
- вторични ракови заболявания, включително левкемия
- намален брой на кръвните клетки (панцитопения, анемия, левкопения)
- поява на червени подкожни петна
- безвкусен диабет (симптомите включват отделяне на голямо количество урина и чувство на жажда), ниско ниво на калий в кръвта
- промени в настроението, халюцинации
- частична парализа, промяна на обонянието
- нарушен слух, инфекция на средното ухо
- палпитации (сърцебиене), топли вълни
- подуване на стомаха, затруднения в контрола на изхождането, хеморойди, сухота в устата
- хепатит и увреждане на черния дроб (включително чернодробна недостатъчност с фатален изход), холестаза, повишаване на стойностите на билирубина
- поява на мехури по тялото и в устата, лющеща се кожа, кожен обрив, болезнено зачервяване на кожата, тежък обрив с отичане на кожата (включително на дланите на ръцете и на ходилата)
- повишена чувствителност към слънчевата светлина, уртикария (копривна треска), повишено потене, промяна в цвета на кожата
- затруднено уриниране
- вагинално кървене, вагинално дразнене, липса на менструация или обилна менструация, болка в гърдите, импотентност
- треперене, оток на лицето, промяна на цвета на езика, жажда, проблеми със зъбите

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Temozolomide Sandoz

Да се съхранява на място, недостъпно за деца, за предпочитане в заключен шкаф. Случайното поглъщане от деца може да причини смърт.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „Годен до:“/ „EXP “. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Бутилка

Да не се съхранява над 25°C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка.

Съхранявайте бутилките плътно затворени, за да се предпазят от влага.

Саше

Да не се съхранява над 25°C.

Ако забележите каквато и да е промяна във външния вид на капсулите, моля, уведомете Вашия фармацевт.

Не изхвърляйте лекарства в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Temozolomide Sandoz

- Активно вещество: темозоломид.

Temozolomide Sandoz 5 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 5 mg темозоломид.

Temozolomide Sandoz 20 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 20 mg темозоломид.

Temozolomide Sandoz 100 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 100 mg темозоломид.

Temozolomide Sandoz 140 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 140 mg темозоломид.

Temozolomide Sandoz 180 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 180 mg темозоломид.

Temozolomide Sandoz 250 mg твърди капсули

Всяка капсула съдържа 250 mg темозоломид.

- Други съставки:

Temozolomide Sandoz 5 mg твърди капсули

- *Капсулно съдържимо:* безводна лактоза, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев нишестен гликолат тип А, винена киселина, стеаринова киселина.
- *Състав на капсулата:* желатин, титанов диоксид (Е 171), жълт железен оксид (Е 172), индиго кармин (Е 132), вода
- *Печатно мастило:* шеллак, черен железен оксид (Е 172), калиев хидроксид.

Temozolomide Sandoz 20 mg твърди капсули

- *Капсулно съдържимо:* безводна лактоза, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев нишестен гликолат тип А, винена киселина, стеаринова киселина.
- *Състав на капсулата:* желатин, титанов диоксид (Е 171), жълт железен оксид (Е 172), вода
- *Печатно мастило:* шеллак, черен железен оксид (Е 172), калиев хидроксид.

Temozolomide Sandoz 100 mg твърди капсули

- *Капсулно съдържимо:* безводна лактоза, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев нишестен гликолат тип А, винена киселина, стеаринова киселина.
- *Състав на капсулата:* желатин, титанов диоксид (Е 171), червен железен оксид (Е 172), вода
- *Печатно мастило:* шеллак, черен железен оксид (Е 172), калиев хидроксид.

Temozolomide Sandoz 140 mg твърди капсули

- *Капсулно съдържимо:* безводна лактоза, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев нишестен гликолат тип А, винена киселина, стеаринова киселина.
- *Състав на капсулата:* желатин, титанов диоксид (Е 171), индигокармин (Е 132), вода
- *Печатно мастило:* шеллак, черен железен оксид (Е 172), калиев хидроксид.

Temozolomide Sandoz 180 mg твърди капсули

- *Капсулно съдържимо:* безводна лактоза, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев нишестен гликолат тип А, винена киселина, стеаринова киселина.
- *Състав на капсулата:* желатин, титанов диоксид (Е 171), жълт железен оксид (Е 172), червен железен оксид (Е 172), вода
- *Печатно мастило:* шеллак, черен железен оксид (Е 172), калиев хидроксид.

Temozolomide Sandoz 250 mg твърди капсули

- *Капсулно съдържимо:* безводна лактоза, силициев диоксид, колоиден безводен, натриев нишестен гликолат тип А, винена киселина, стеаринова киселина.
- *Състав на капсулата:* желатин, титанов диоксид (Е 171), вода
- *Печатно мастило:* шеллак, черен железен оксид (Е 172), калиев хидроксид.

Как изглежда Temozolomide Sandoz и какво съдържа опаковката

Бутилка

Твърдите капсули се доставят в бутилки от кафяво стъкло (стъкло тип 3) със защитени от деца полипропиленови запушалки. Всяка бутилка съдържа 5 или 20 капсули. Бутилките съдържат торбичка със сушител. Трябва да държите торбичката със сушителя в бутилката. Не го гълтайте.

Саше

Всяка твърда капсула (капсулата) е опакована отделно в саше. Всяка кутия съдържа 5 или 20 твърди капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Temozolomide Sandoz 5 mg твърди капсули

Твърдите капсули имат бяло тяло, **зелено капаче** и са шамповани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ". Върху тялото е отпечатан надпис „5".
Всяка капсула е с дължина приблизително 15,8 mm.

Temozolomide Sandoz 20 mg твърди капсули

Твърдите капсули имат бяло тяло, **жълто капаче** и са напечатани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ". Върху тялото е отпечатан надпис „20".
Всяка капсула е с дължина приблизително 11,4 mm.

Temozolomide Sandoz 100 mg твърди капсули

Твърдите капсули имат бяло тяло, **розово капаче** и са напечатани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ". Върху тялото е отпечатан надпис „100".
Всяка капсула е с дължина приблизително 15,8 mm.

Temozolomide Sandoz 140 mg твърди капсули

Твърдите капсули имат бяло тяло, прозрачно **синьо капаче** и са напечатани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ". Върху тялото е отпечатан надпис „140".
Всяка капсула е с дължина приблизително 19,3 mm.

Temozolomide Sandoz 180 mg твърди капсули

Твърдите капсули имат бяло тяло, **тъмно червено капаче** и са напечатани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ". Върху тялото е отпечатан надпис „180".
Всяка капсула е с дължина приблизително 19,3 mm.

Temozolomide Sandoz 250 mg твърди капсули

Твърдите капсули имат бяло тяло, **бяло капаче** и са напечатани с черно мастило. На капачето е отпечатан надпис „TMZ“. Върху тялото е отпечатан надпис „250“.

Всяка капсула е с дължина приблизително 21,4 mm.

Притежател на разрешението за употреба

Sandoz GmbH
Biochemiestraße 10
A-6250 Kundl
Австрия

Производител

Salutas Pharma GmbH
Otto-von-Guericke-Allee 1
D-39179 Barleben
Германия

Lek Pharmaceuticals d.d
Verovskova 57
SI-1526 Ljubljana
Словения

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България
Бул. “Никола Вапцаров” No. 55
сгр. 4, ет. 4
1407 София
Тел.: +359 2 970 47 47
regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankraci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Deutschland

Nederland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 39205 42-1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 2811712

España

Sandoz Farmacéutica, S.A
Centro Empresarial Parque Norte
C/ Serrano Galvache Nº 56, Edificio Roble
E-28033 Madrid
Tel: +34 91 602 30 62
registros.spain@sandoz.com

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92593 Levallois-Perret Cedex
Tél: +33 1 49 64 48 00
regaff.france@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
HR – 10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Ireland
Tel: +353 27 50077
regulatorygroup@rowa-pharma.ie

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
nl.registration@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0
registration.vienna@sandoz.com

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
PL – 02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º 10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

SC Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60
regaffairs.ro@sandoz.com

Slovenija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
info.lek@sandoz.com

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57,
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B,
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43 5338 2000

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}>.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.