

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 5 mg kietosios kapsulės
Temodal 20 mg kietosios kapsulės
Temodal 100 mg kietosios kapsulės
Temodal 140 mg kietosios kapsulės
Temodal 180 mg kietosios kapsulės
Temodal 250 mg kietosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

5 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido (*temozolomidum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 132,8 mg bevandenės laktozės.

20 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido (*temozolomidum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 182,2 mg bevandenės laktozės.

100 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido (*temozolomidum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 175,7 mg bevandenės laktozės.

140 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido (*temozolomidum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 246 mg bevandenės laktozės.

180 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido (*temozolomidum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 316,3 mg bevandenės laktozės.

250 mg kietosios kapsulės

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido (*temozolomidum*).

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 154,3 mg bevandenės laktozės.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

5 mg kietoji kapsulė (kapsulė)

Kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu, žalios matinės spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „Temodal“. Korpuse įspausta „5 mg“, Schering-Plough logotipas ir dvi juostelės.

20 mg kietoji kapsulė (kapsulė)

Kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu, geltonos matinės spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „Temodal“. Korpuse įspausta „20 mg“, Schering-Plough logotipas ir dvi juostelės.

100 mg kietoji kapsulė (kapsulė)

Kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu, rožinės matinės spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „Temodal“. Korpuse įspausta „100 mg“, Schering-Plough logotipas ir dvi juostelės.

140 mg kietoji kapsulė (kapsulė)

Kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu, žydros spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „Temodal“. Korpuse įspausta „140 mg“, Schering-Plough logotipas ir dvi juostelės.

180 mg kietoji kapsulė (kapsulė)

Kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu, oranžinės matinės spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „Temodal“. Korpuse įspausta „180 mg“, Schering-Plough logotipas ir dvi juostelės.

250 mg kietoji kapsulė (kapsulė)

Kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu ir dangteliu bei su juodos spalvos rašalo įspaudu. Dangtelyje yra įspausta „Temodal“. Korpuse įspausta „250 mg“, Schering-Plough logotipas ir dvi juostelės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temodal skirtas:

- suaugusių pacientų naujai diagnozuotos daugiaformės glioblastomos gydymui, derinant su radioterapija (RT), po to – taikant monoterapiją;
- vaikų nuo 3 metų, paauglių ir suaugusių pacientų piktybinės gliomos, pavyzdžiui, daugiaformės glioblastomos ar anaplazinės astrocitomos, kuri po įprastinio gydymo atsinaujina arba progresuoja, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Temodal gali skirti tik gydytojas, turintis smegenų auglių onkologinio gydymo patirties.

Galima skirti ir vėmimą slopinantį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Temodal gydoma kartu su židinine radioterapija (derinio fazė), o po to taikoma iki 6 temozolomido (TMZ) monoterapijos ciklą (monoterapijos fazė).

Derinio fazė

TMZ skiriamas gerti po 75 mg/m² per parą 42 dienas kartu su židinine radioterapija (60 Gy skiriama trisdešimčia frakcijų). Dozės mažinti nerekomenduojama, tačiau remiantis hematologiniais ir nehematologiniais toksiškumo kriterijais kas savaitę reikia apsvarstyti, ar nereikia atidėti arba nutraukti gydymo TMZ. TMZ vartojimą galima tęsti visas 42 derinio fazės dienas (net iki 49 dienų), jei išlaikomi visi iš toliau išvardytų kriterijų:

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$,
- bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK) nehematologinis toksiškumas ≤ 1 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą ir vėmimą).

Gydymo metu kas savaitę reikia atlikti išsamų kraujo tyrimą. Derinio fazės metu gydymą TMZ reikia laikinai pertraukti arba iš viso nutraukti, vadovaujantis hematologiniais ir nehematologiniais toksiškumo kriterijais, pateiktais 1 lentelėje.

<i>1 lentelė. TMZ dozavimo laikinas pertraukimas arba visiškas nutraukimas, kai skiriamas radioterapijos ir TMZ derinys</i>		
Toksiškumas	TMZ pertraukimas ^a	TMZ nutraukimas
Absoliutus neutrofilų skaičius	$\geq 0,5$ ir $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocitų skaičius	≥ 10 ir $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
BTK nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	2 laipsnio BTK	3 ar 4 laipsnio BTK

a: Gydymą deriniu su TMZ galima tęsti, jei išlaikomi visi toliau išvardyti kriterijai: absoliutus neutrofilų skaičius $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$; BTK nehematologinis toksiškumas ≤ 1 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą).

Monoterapijos fazė

Praėjus keturioms savaitėms nuo gydymo TMZ ir RT deriniu fazės pabaigos, taikoma iki 6 TMZ monoterapijos ciklą. Dozavimas I ciklo (monoterapijos) metu yra 150 mg/m² kartą per parą 5 dienas, paskui 23 dienas negydoma. Pradėjus II ciklą, dozė yra padidinama iki 200 mg/m², jeigu I ciklo metu BTK nehematologinis toksiškumas yra ≤ 2 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą ir vėmimą), absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius yra $\geq 100 \times 10^9/l$. Jei II ciklo metu dozė nėra padidinama, kitų ciklų metu jos nereikia didinti. Padidinus dozę, ji išlieka 200 mg/m² per parą pirmąsias 5 kiekvieno paskesnio ciklo dienas, išskyrus atvejus, kai pasireiškia toksiškumas. Dozę mažinti ir nutraukti per monoterapijos fazę reikia vadovaujantis 2 ir 3 lentelėmis.

Gydymo metu išsamų kraujo tyrimą reikia atlikti 22 dieną (praėjus 21 dienai po pirmosios TMZ dozės). Dozę reikia mažinti ar nutraukti vartojimą vadovaujantis 3 lentele.

<i>2 lentelė. TMZ dozės lygmenys taikant monoterapiją</i>		
Dozės lygmuo	TMZ dozė (mg/m ² / parą)	Pastabos
-1	100	Mažinimas dėl buvusio toksiškumo
0	150	Dozė I ciklo metu
1	200	Dozė II-VI ciklų metu, jei nėra toksiškumo

<i>3 lentelė. TMZ dozės mažinimas ar vartojimo nutraukimas monoterapijos metu</i>		
Toksiškumas	Sumažinti TMZ per 1 dozės lygmenį ^a	Nutraukti TMZ vartojimą
Absolūtus neutrofilų skaičius	< 1,0 × 10 ⁹ /l	Žr. b pastabą
Trombocitų skaičius	< 50 × 10 ⁹ /l	Žr. b pastabą
BTK nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	3 laipsnio BTK	4 laipsnio BTK ^b

a: TMZ dozės nurodytos 2 lentelėje.

b: TMZ reikia nutraukti, jei:

- -1 lygmens dozavimas (100 mg/m²) ir toliau susijęs su nepriimtiniu toksiškumu,
- toks pat 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą) pasikartoja po dozės sumažinimo.

Suaugę pacientai ir vaikai nuo 3 metų, sergantys atsinaujinusia ar progresuojančia piktybine glioma

Gydymo ciklas yra 28 dienos. Pacientams, kuriems iki tol nebuvo taikytas chemoterapinis gydymas, pirmas 5 dienas vieną kartą per parą skiriama gerti 200 mg/m² kūno paviršiaus TMZ dozė, po to daroma 23 dienų pertrauka (viso gydymo ciklo trukmė – 28 paros). Pacientams, prieš tai gydytiems chemoterapiniu preparatu, pirmojo gydymo ciklo paros dozė yra 150 mg/m² kūno paviršiaus kartą per parą, ji antrojo ciklo metu didinama iki 200 mg/m² kūno paviršiaus kartą per parą 5 paras, jei nėra hematologinio toksiškumo (žr. 4.4 skyrių).

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

3 metų ir vyresniems vaikams TMZ galima skirti tik esant atsinaujinusiai ar progresuojančiai piktybinei gliomai. Vartojimo patirtis šiems vaikams labai ribota (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). TMZ saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 3 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

Pacientų, kurių kepenų funkcija yra normali, bei tų, kurių ji yra lengvai ar vidutiniškai sutrikusi, organizme TMZ farmakokinetika yra panaši. Nėra duomenų apie TMZ skyrimą esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui (*Child C* klasė) arba inkstų funkcijos sutrikimui. Remiantis TMZ farmakokinetinėmis savybėmis, nemanoma, kad esant sunkiam kepenų ar bet kokio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimui gali reikėti mažinti dozę. Visgi, tokiems pacientams TMZ reikia skirti atsargiai.

Senyvi pacientai

Remiantis 19–78 metų amžiaus pacientų populiacijos farmakokinetikos tyrimais, TMZ klirensas su amžiumi nekinta. Tačiau atrodo, kad senyviems pacientams (> 70 metų) yra didesnė neutropenijos ir trombocitopenijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Temodal kietosios kapsulės turi būti vartojamos nevalgius.

Kapsules reikia nuryti nekramčius ir neatidarius, užgeriant stikline vandens.

Jeigu išgėrus vaistinio preparato yra vemama, tą pačią dieną antros dozės skirti negalima.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Oportunistinės infekcijos ir infekcinių ligų atsinaujinimas

Gydant TMZ yra stebėtas oportunistinių infekcijų (tokių kaip *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija) pasireiškimas ir infekcijų (tokių kaip HBV ar CMV) atsinaujinimas (žr. 4.8 skyrių).

Pūslelinės (*herpes*) virusų sukeltas meningoencefalitas

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, tarp pacientų, gydomų TMZ ir spindulinės terapijos deriniu, buvo nustatyta pūslelinės (*herpes*) virusų sukulto meningoencefalito atvejų (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi), įskaitant atvejus, kai kartu buvo skiriami steroidai.

Pneumocystis jirovecii sukeliama pneumonija

Bandomosios studijos metu buvo pastebėta, kad pacientams, gydytiems TMZ ir RT deriniu 42 dienų režimu, ypač gresia *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (PCP). Taigi, visiems pacientams, gaunantiems TMZ ir RT derinį 42 dienų režimu (daugiausiai 49 dienas), būtina PCP profilaktika nepaisant limfocitų skaičiaus. Jei išsivysto leukopenija, jiems būtina tęsti profilaktiką iki limfopenija sumažės ir bus ≤ 1 lygio.

PCP gali atsirasti dažniau, jei TMZ gydoma ilgesnį laiką. Tačiau visus pacientus, kurie gydomi TMZ, ypač tuos, kurie vartoja steroidų, būtina atidžiai stebėti dėl galimos PCP, nepaisant taikomo režimo. TMZ vartojusiems pacientams yra pastebėta mirtį nulėmusio kvėpavimo nepakankamumo atvejų, ypač jeigu jis buvo vartojamas kartu su deksametazonu ar kitais steroidais.

HBV

Yra pastebėta hepatito dėl hepatito B viruso (HBV) infekcijos atsinaujinimo atvejų, kurie kai kada baigėsi mirtimi. Prieš pradėdant gydyti pacientus, kurių hepatito B serologinių tyrimų rodmenys yra teigiami (įskaitant sergančiuosius aktyvia liga), reikia pasitarti su kepenų ligų specialistais. Gydomo metu pacientai turi būti atitinkamai stebimi ir gydomi.

Toksinis poveikis kepenims

TMZ gydytiems pacientams yra pastebėta kepenų pažeidimo atvejų, įskaitant mirtiną kepenų veiklos nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą reikia atlikti kepenų veiklos tyrimus. Nustatę nukrypimus nuo normos, prieš paskirdamas gydymą temozolomidu gydytojas turi įvertinti rizikos ir naudos santykį, įskaitant mirtino kepenų veiklos nepakankamumo galimybę. 42 dienų trukmės gydymo ciklu gydomų pacientų kepenų veiklos tyrimus reikia pakartotinai atlikti kiekvieno gydymo ciklo viduryje. Visų pacientų kepenų veiklą reikia tikrinti po kiekvieno gydymo ciklo. Pacientams, kurių kepenų veiklos rodmenys nuo normos yra nukrypę reikšmingai, gydytojas turi įvertinti gydymo tęsimo rizikos ir naudos santykį. Toksinis poveikis kepenims gali pasireikšti po paskutiniosios temozolomido dozės praėjus keletui savaičių arba dar vėliau.

Piktybinės ligos

Pastebėta labai retų mielodisplazinio sindromo ir antrinių navikų, įskaitant mieloidinę leukemiją, atsiradimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Vėmimą slopinantis gydymas

Pykinimas ir vėmimas yra labai dažnai susiję su TMZ.

Vėmimą slopinantį gydymą galima skirti prieš TMZ vartojimą arba po jo.

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Vėmimo slopinimo profilaktika rekomenduojama prieš pradinę derinio fazės dozę ir griežtai rekomenduojama monoterapijos metu.

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Pacientams, kuriems pasireiškė sunkus (3 ar 4 laipsnio) vėmimas per ankstesnius gydymo ciklus, gali reikėti skirti vėmimą slopinantį gydymą.

Laboratoriniai rodikliai

TMZ gydomiems pacientams gali pasireikšti kaulų čiulpų slopinimas, įskaitant užsitęsusią pancitopeniją, galinčią pasibaigti aplazine anemija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Įvertinimas pasunkėja kartu skiriant su aplazine anemija susijusius vaistinius preparatus, įskaitant karbamazepiną, fenitoiną ar sulfametoksazolą/trimetoprimą. Prieš skiriant vaistinį preparatą, laboratoriniai duomenys turi būti tokie: ANK $\geq 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis $\geq 100 \times 10^9/l$. 22-ąją gydymo ciklo parą (praėjus 21 parai po pirmosios dozės) arba per 48 valandas nuo minėtos paros reikia atlikti visų kraujo ląstelių kiekio tyrimą, vėliau jį reikia kartoti kartą per savaitę, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus $> 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius $> 100 \times 10^9/l$. Jeigu per bet kurį gydymo ciklą absoliutus neutrofilų kiekis sumažėja $< 1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis tampa $< 50 \times 10^9/l$, kitam gydymo ciklui reikia skirti viena pakopa mažesnę vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių). Vaisto dozės pakopos yra 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m² kūno paviršiaus. Mažiausia rekomenduojama dozė yra 100 mg/m² kūno paviršiaus.

Vaikų populiacija

TMZ vartojimo mažesniems negu 3 metų vaikams klinikinės patirties nėra. Vyresniems vaikams ir paaugliams ji labai nedidelė (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Senyvi (> 70 metų) pacientai

Senyviems pacientams yra didesnė neutropenijos ir trombocitopenijos rizika, lyginant su jaunesniais žmonėmis. Todėl senyviems pacientams TMZ reikia skirti ypač atsargiai.

Pacientės moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti gydymo TMZ laikotarpiu ir dar bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Pacientai vyrai

TMZ gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar bent 3 mėnesius po paskutinės vaistinio preparato dozės vartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą (žr. 4.6 skyrių).

Laktozė

Šio vaistinio preparato sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Natris

Šio vaistinio preparato kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atliekant atskirą I fazės studiją, kurioje TMZ buvo vartojamas kartu su ranitidinu, temozolomido rezorbcijos apimtis ir aktyvaus jo metabolito monometiltriazenoimidazolo karboksamido (MTIK) ekspozicija organizme nepakito.

Jeigu TMZ yra vartojamas kartu su maistu, C_{max} sumažėja 33 %, o plotas po koncentracijos kreive (AUC) – 9 %.

Kadangi šis C_{max} pokytis gali būti kliniškai reikšmingas, Temodal reikia vartoti nevalgius.

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazoną, prochlorperaziną, fenitoiną, karbamazepiną, ondansetroną, H_2 receptorių antagonistus ar fenobarbitalį, TMZ klirensas nesikeičia. Preparatą vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

TMZ poveikio kitų vaistų metabolizmui ar išskyrimui tyrimų nebuvo atlikta. Kadangi šis vaistas nėra metabolizuojamas kepenyse ir labai mažai jungiasi su kraujo plazmos baltymais, nemanoma, kad jis galėtų daryti įtaką kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių).

Vartojant TMZ kartu su kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistais, padidėja kaulų čiulpų slopinimo tikimybė.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie temozolomido vartojimą nėštumo metu nėra. Ikiklinikinių tyrimų metu žiurkėms ir triušiams 150 mg/m^2 kūno paviršiaus TMZ dozė sukėlė teratogeninį ir (arba) toksinį poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Temodal nėščioms moterims skirti negalima. Jeigu nėštumo metu juo gydyti būtina, pacientei reikia paaiškinti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nėra žinoma, ar TMZ patenka į motinos pieną, todėl gydymo Temodal metu kūdikio žindymą reikia nutraukti.

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti gydymo TMZ laikotarpiu ir dar bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Vyrų vaisingumas

TMZ gali sukelti genotoksinį poveikį. Todėl juo gydomiems vyrams reikia nurodyti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir patarti neapvaisinti moters dar bent 3 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo bei pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą galimybes, nes gydomi TMZ vyrai gali tapti nevaisingi visam laikui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

TMZ gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, nes gali sukelti nuovargį ir mieguistumą (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų patirtis

Klinikinių tyrimų metu TMZ vartojusiems pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, anoreksija, galvos skausmas, nuovargis, traukuliai ir išbėrimas. Dauguma hematologinių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažnai; 3-4 laipsnių laboratorinių tyrimų pokyčių pasireiškimo dažnis nurodytas po 4 lentelės.

Atsinaujinusia ar progresuojančia glioma sergantiems pacientams pasireiškę pykinimas (43 %) ir vėmimas (36 %) paprastai buvo 1 arba 2 laipsnių (0-5 vėmimo epizodai per 24 valandas) ir jie paprastai praeidavo savaime ar būdavo lengvai kontroliuojami paskyrus įprastinį gydymą nuo vėmimo. Stipraus pykinimo ir vėmimo pasireiškimo dažnis buvo 4 %.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos ir po TMZ pateikimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos išvardytos 4 lentelėje. Šios reakcijos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

<i>4 lentelė. Temozolomido vartojusiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos</i>	
Infekcijos ir infestacijos	
Dažnas	Infekcijos, juostinė pūslelinė, faringitas ^a , burnos kandidamikozė
Nedažnas	Sąlygiškai patogeninių mikroorganizmų sukelta infekcija, įskaitant <i>Pneumocystis jirovecii (carinii)</i> pneumoniją (PCP), sepsis [†] , herpetinis meningoencefalitas [†] , citomegaloviruso (CMV) infekcija, CMV infekcijos atsinaujinimas, hepatito B viruso sukelta infekcija [†] , paprastoji pūslelinė, infekcijos atsinaujinimas, žaizdų infekcija, gastroenteritas ^b
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Nedažnas	Mielodisplazijos sindromas (MDS), antriniai piktybiniai navikai, įskaitant mieloidinę leukemiją
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Febrilinė neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija, anemija
Nedažnas	Užsitęsusi pancitopenija, aplazinė anemija [†] , pancitopenija, petechijos
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Alerginė reakcija
Nedažnas	Anafilaksija
Endokrininiai sutrikimai	
Dažnas	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą ^c
Nedažnas	Necukrinis diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	Anoreksija

<i>4 lentelė. Temozolomido vartojusiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos</i>	
Dažnas	Hiperglikemija
Nedažnas	Hipokalemija, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	Ažitacija, amnezija, depresija, nerimas, sumišimas, nemiga
Nedažnas	Elgsenos sutrikimas, emocijų labilumas, haliucinacijos, apatija
Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Traukuliai, hemiparezė, afazija ar disfazija, galvos skausmas
Dažnas	Ataksija, sutrikusi pusiausvyra, sutrikusios pažinimo funkcijos, dėmesio sukaupti sutrikimas, prislopusi sąmonė, svaigulys, hipestezija, atminties sutrikimas, neurologinis sutrikimas, neuropatija ^d , parestezija, mieguistumas, kalbos sutrikimas, pakitęs skonio pojūtis, tremoras
Nedažnas	Epilepsinė būklė, hemiplegija, ekstrapiramidinis sutrikimas, parosmija, sutrikusi eisena, hiperestezija, jutimų sutrikimas, sutrikusi koordinacija
Akių sutrikimai	
Dažnas	Hemianopsija, neryškus matymas, sutrikęs regėjimas ^e , akipločio defektas, diplopija, akies skausmas
Nedažnas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, akių sausmė
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnas	Kurtumas ^f , svaigimas (<i>vertigo</i>), ūžesys (<i>tinnitus</i>), ausies skausmas ^g
Nedažnas	Klausos sutrikimas, sustiprėjęs garsų pojūtis, vidurinės ausies uždegimas
Širdies sutrikimai	
Nedažnas	Palpitacija
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	Kraujavimas, plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, hipertenzija
Nedažnas	Hemoragija galvos smegenyse, veido ir kaklo paraudimas, karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas	Pneumonija, dispnėja (dusulys), sinusitas, bronchitas, kosulys, viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Nedažnas	Kvėpavimo nepakankamumas [†] , intersticinis pneumonitas ar pneumonitas, plaučių fibrozė, nosies užgulimas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas
Dažnas	Stomatitas, pilvo skausmas ^h , dispepsija, disfagija
Nedažnas	Pilvo pūtimas, išmatų nelaikymas, virškinimo trakto sutrikimas, hemorojus, burnos sausmė

4 lentelė. Temozolomido vartojusiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Nedažnas	Kepenų nepakankamumas [†] , kepenų pažaida, hepatitas, cholestazė, hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Išbėrimas, alopecija
Dažnas	Eritema, odos sausmė, niežulys
Nedažnas	Toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, angioneurozinė edema, daugiaformė raudonė (eritema), eritroderma, odos lupimasis, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, dilgėlinė, egzantema, dermatitas, sustiprėjęs prakaitavimas, pakitusi pigmentacija
Dažnis nežinomas	Reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i>)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnas	Miopatija, raumenų silpnumas, artralgija, nugaros skausmas, skeleto raumenų skausmas, mialgija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	Dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas
Nedažnas	Dizurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažnas	Kraujavimas iš makšties, menoragija, amenorėja, vaginitas, krūties skausmas, impotencija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	Nuovargis
Dažnas	Karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, astenija, negalavimas, skausmas, edema, periferinė edema ⁱ
Nedažnas	Būklės pasunkėjimas, sustingimas, veido edema, liežuvio spalvos pokytis, troškulys, dantų sutrikimai
Tyrimai	
Dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ^j , sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris
Nedažnas	Gama gliutamiltransferazės aktyvumo padidėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažnas	Spinduliuotės sukelta pažaida ^k

4 lentelė. Temozolomido vartojusiems pacientams pasireiškusių nepageidaujamos reakcijos

- ^a Įskaitant faringito, nazofaringito, streptokokų sukkelto faringito atvejus.
- ^b Įskaitant gastroenterito, virusinio gastroenterito atvejus.
- ^c Įskaitant kušingoido, Kušingo sindromo atvejus.
- ^d Įskaitant neuropatijos, periferinės neuropatijos, polineuropatijos, periferinės sensorinės neuropatijos, periferinės motorinės neuropatijos atvejus.
- ^e Įskaitant regėjimo sutrikimo, akių sutrikimo atvejus.
- ^f Įskaitant kurtumo, abipusio kurtumo, neurosensorinio prikurtimo, vienpusio prikurtimo atvejus.
- ^g Įskaitant ausies skausmo, diskomforto pojūčio ausyje atvejus.
- ^h Įskaitant pilvo skausmo, apatinės pilvo dalies skausmo, viršutinės pilvo dalies skausmo, diskomforto pojūčio pilve atvejus.
- ⁱ Įskaitant periferinės edemos, periferinio patinimo atvejus.
- ^j Įskaitant padidėjusių kepenų fermentų aktyvumo tyrimo rodmenų, padidėjusio alaninaminotransferazės aktyvumo, padidėjusio aspartataminotransferazės aktyvumo, padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo atvejus.
- ^k Įskaitant spinduliuotės sukeltos pažaidos, spinduliuotės sukeltos odos pažaidos atvejus.
- [†] Įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

Pasitaikė mielosupresija (neutropenija ir trombocitopenija). Žinoma, kad ji yra dozę ribojantis daugelio citotoksinių medžiagų, įskaitant TMZ, toksinis poveikis. Susumavus derinio fazės ir monoterapijos fazės metu atsiradusius normos neatitinkančius laboratorinių tyrimų rezultatus ir nepageidajamus reiškinius, 3 ar 4 laipsnio neutrofilų pokyčiai, įskaitant neutropenijos atvejus, buvo pastebėti 8 % pacientų. 3 ar 4 laipsnio trombocitų pokyčiai, įskaitant trombocitopenijos atvejus, buvo pastebėti 14 % TMZ gaunančių pacientų.

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 dienos ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites. Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas gali padidinti kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai gali padidėti infekcijos rizika.

Lytis

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių žmonių farmakokinetikos analizei buvo panaudoti 101 moters ir 169 vyrų, kuriems nustatytas žemiausias neutrofilų kiekis, bei 110 moterų ir 174 vyrų, kuriems nustatytas žemiausias trombocitų kiekis, duomenys. Nustatyta, kad pirmojo gydymo ciklo metu 4 laipsnio neutropenija ($ANS < 0,5 \times 10^9/l$) dažniau atsiranda moterims nei vyrams, atitinkamai 12 % ir 5 %, o trombocitopenija ($< 20 \times 10^9/l$) – atitinkamai 9 % ir 3 %. Iš 400 pacientų, sergančių atsinaujinančia glioma, pirmojo gydymo ciklo metu 4 laipsnio neutropenija atsirado 8 % moterų ir 4 % vyrų, o 4 laipsnio trombocitopenija – 8 % moterų ir 3 % vyrų. Tiriant 288 pacientus, kuriems buvo naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma, pirmojo gydymo ciklo metu 4 laipsnio neutropenija atsirado 3 % moterų ir 0 % vyrų, o 4 laipsnio trombocitopenija – 1 % moterų ir 0 % vyrų.

Vaikų populiacija

Geriamasis TMZ buvo tirtas su vaikais (nuo 3 iki 18 metų), sirgusiais atsinaujinusia smegenų kamieno glioma arba atsinaujinusia didelio laipsnio astrocitoma, skiriant kasdien (5 dienas kas 28 paros). Nors ir duomenų yra nedaug, tikėtina, kad vaikai toleruos vaistus taip pat, kaip ir suaugusieji. TMZ saugumas jaunesniems kaip 3 metų vaikams neištirtas.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Kliniškai įvertintos 500, 750, 1 000 ir 1 250 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės (bendra dozė per 5 parų ciklą). Dozės ribojantis toksiskumas buvo hematologinis, jis pasireiškė nuo įvairių dozių, bet labiau tikėtina, kad jis bus sunkesnis vartojant didesnes dozes. Vienas pacientas pavartojo per didelę 10 000 mg dozę (bendra dozė per 5 dienų ciklą) ir nepageidaujamos reakcijos buvo pancitopenija, karščiavimas, daugelio organų pažeidimas ir mirtis. Buvo pranešimų apie pacientus, kurie vartojo rekomenduojamas dozes daugiau nei 5 gydymo dienas (iki 64 dienų), jiems nepageidaujami reiškiniai buvo kaulų čiulpų supresija su infekcija ar be jos, kai kuriais atvejais sunki ir užsitęsusi, sukianti mirtį. Perdozavimo atveju būtinas hematologinis įvertinimas. Jei reikia, taikyti palaikomąsias priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01A X03.

Veikimo mechanizmas

Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltriazenimidazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilavimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilavimo N⁷ padėtyje. Manoma, kad citotoksinis pažeidimas atsiranda dėl netipiško metilo darinio atkūrimo.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

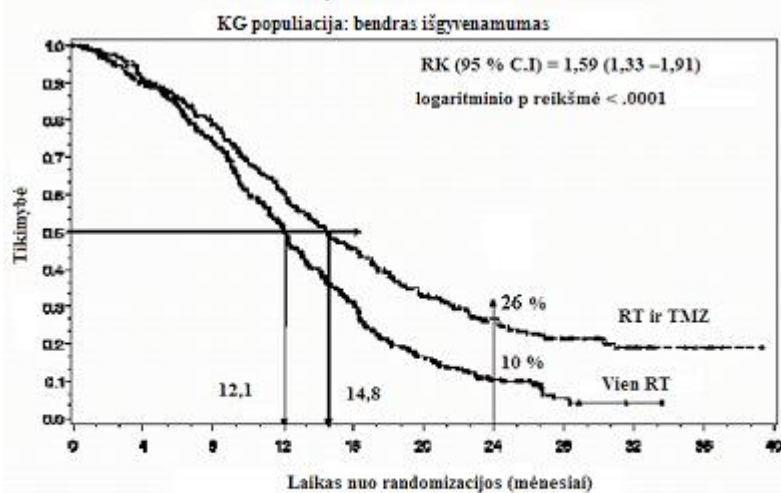
Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Iš viso 573 pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta arba TMZ ir RT derinys (n = 287), arba vien RT (n = 286). TMZ ir RT grupės pacientai gavo TMZ (75 mg/m²) kartą per parą kartu su RT, pradėdami pirmąją RT dieną iki paskutinės RT dienos, 42 dienas (daugiausiai 49 dienas). Po to buvo skiriamas monoterapinis gydymas TMZ (150 – 200 mg/m²) 1–5-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dieną iki 6 ciklų, gydymą pradėdami praėjus 4 savaitėms po RT. Kontrolinės grupės pacientai gavo vien tik RT. Gydant RT ir TMZ deriniu, buvo reikalinga *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PCP) profilaktika.

Tolesnio stebėjimo laikotarpiu TMZ kaip gelbstimasis vaistas buvo paskirtas 161 iš 282 (57 %) RT grupės pacientų ir 62 iš 277 (22 %) TMZ ir RT grupės pacientų.

Bendrojo išgyvenimo šanso santykis (ŠS) buvo 1,59 (ŠS 95 % PI = 1,33 – 1,91) TMZ grupės naudai su logaritminiu p < 0,0001. Apskaičiuotoji 2 ir daugiau metų išgyvenimo tikimybė yra didesnė (26 % prieš 10 %) RT ir TMZ grupėje. Pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme

glioblastoma, paskyrus TMZ kartu su RT ir tęsiant gydymą vien TMZ, statistiškai reikšmingai pagerėjo bendrasis išgyvenimas, lyginant su gydymu vien RT (1 paveikslas).



1 paveikslas. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenimo kreivės (ketintų gydyti pacientų grupė)

Tyrimo metu gauti rezultatai nebuvo pastovūs blogos būklės pacientų grupėje (WHO PS = 2, n = 70) – jų bendrasis išgyvenimas ir laikas iki progresavimo buvo panašūs abiejose grupėse. Tačiau šioje pacientų grupėje jokios nepriimtinos rizikos neišryškėjo.

Atsinaujūnusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Klinikinio veiksmingumo duomenys pacientams, sergantiems daugiaforme glioblastoma (būklė pagal Karnofsky [BPK] ≥ 70), progresuojančia ar recidyvuojančia po chirurginio ar RT gydymo, buvo nustatyti dviejų klinikinių tyrimų, kurių metu TMZ buvo vartota per burną, metu. Vienas jų buvo nelyginamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 138 pacientai (29 % prieš tai buvo gydomi chemoterapija), o kitas – atsitiktinių imčių aktyvios kontrolės tyrimas, kurio metu buvo lyginamas gydymas TMZ ir prokarbazinu ir kuriame dalyvavo 225 pacientai (67 % prieš tai gydytų nitrozokarbamidu pagrįsta chemoterapija). Abiejų tyrimų pirminis tikslas buvo išgyvenimo be progresavimo (IBP) nustatymas, paremtas BMR tyrimu arba neurologiniu pablogėjimu. Nelyginamajame tyrime 6 mėnesių trukmės laikotarpį ligai neprogresuojant išgyveno 19 % pacientų, vidutinis IBP laikotarpis buvo 2,1 mėnesio, o vidutinis bendrasis išgyvenimas – 5,4 mėnesio. Objektivus atsakas į gydymą, BMR duomenimis, buvo nustatytas 8 % atvejų.

Atsitiktinių imčių aktyvios kontrolės tyrimo duomenimis, po 6 mėnesių IBP žymiai didesnis gydant TMZ negu prokarbazinu (atitinkamai 21 % ir 8 %, chi kvadrato būdu apskaičiuotas $p = 0,008$), IBP laiko mediana buvo atitinkamai 2,89 ir 1,88 mėnesio (logaritminės sekos $p = 0,0063$). Išgyvenimo laiko mediana buvo 7,34 mėnesio gydant TMZ ir 5,66 mėnesio gydant prokarbazinu (logaritminės sekos $p = 0,33$). Po 6 mėnesių išgyvenamumas buvo žymiai didesnis gydytų TMZ grupėje (60 %), lyginant su prokarbazino grupe (44 %) (chi kvadrato $p = 0,019$). Teigiamas poveikis nustatytas tiems prieš tai chemoterapija gydytiems pacientams, kurių BPK buvo ≥ 80 .

Laiko iki neurologinės būklės pablogėjimo duomenys parodė geresnį TMZ poveikį, lyginant su prokarbazinu, tokie pat rezultatai buvo ir vertinant būklės pablogėjimą (BPK sumažėjimas < 70 arba mažiausiai 30 punktų). Vidutinis laikas iki progresavimo pagal šiuos kriterijus buvo nuo 0,7 iki 2,1 mėnesio ilgesnis gydant TMZ negu prokarbazinu (logaritminės sekos $p \leq 0,01$ iki 0,03).

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

Daugiacentrių prospektyviu II fazės tyrimu buvo tirtas geriamojo TMZ saugumas ir efektyvumas gydant sergančius anaplazine astrocitoma pirmojo recidyvo metu. 46 % atvejų buvo pastebėtas 6 mėnesių išgyvenimas be ligos progresavimo. Vidutinis IBP laikotarpis buvo 5,4 mėnesio, bendrasis išgyvenimas – 14,6 mėnesio. Gydymasis poveikis, centrinio vertintojo apskaičiavimu, pasireiškė 35 % (13 – visiškai atsakas ir 43 – dalinis atsakas) ketintų gydyti (KG) grupės asmenų (n=162). 43 pacientams liga stabilizavosi. 6 mėnesius be komplikacijų išgyveno 44 % KG grupės asmenų; vidutinis laikotarpis be komplikacijų buvo 4,6 mėnesio, pagal trukmę jis buvo panašus į išgyvenimą be progresavimo. Tinkamoje histologiniams tyrimams atlikti populiacijoje efektyvumo rezultatai buvo panašūs. Objektyviai rentgenologiškai įvertinamas atsakas į gydymą ar išliekanti būklė, kai liga neprogresuoja, buvo stipriai susiję su nepakitusia ar pagerėjusia gyvenimo kokybe.

Vaikų populiacija

Per burną vartojamo TMZ poveikis buvo tiriamas vaikams (3–18 metų), sergantiems atsinaujinusia galvos smegenų kamieno glioma arba atsinaujinusia didelio laipsnio astrocitoma. Vaistinio preparato buvo skirta vartoti kasdien 5 dienas iš eilės kas 28 paras. Vaikai TMZ toleravo panašiai kaip ir suaugę žmonės.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fiziologinėje pH aplinkoje vyksta savaiminė TMZ hidrolizė daugiausia į aktyvų 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamidą (MTIK). MTIK savaime hidrolizuojamas į 5-amino-imidazol-4-karboksamidą (AIK) (žinomą tarpinį junginį purinų ir nukleorūgščių biosintezėje) ir metilhidraziną, kuris, kaip manoma, yra veiksmingas alkilintis junginys. Manoma, kad MTIK citotoksiškumą daugiausiai lemia DNR alkilinimas, ypač guanino O⁶ ir N⁷ padėtyse. Lyginant su TMZ (temozolomido) AUC, MTIK ir AIK kiekiai yra atitinkamai ~2,4 % ir 23 %. *In vivo* MTIK t_{1/2} yra panašus į TMZ ir siekia 1,8 val.

Absorbcija

Suaugusio žmogaus organizme išgertas TMZ absorbuojamas greitai. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda praėjus ne mažiau kaip 20 minučių po vaistinio preparato vartojimo (vidutiniškai po 0,5–1,5 val.). Išgėrus ¹⁴C žymėto TMZ, vidutinis jo pasišalinimas su išmatomis per 7 dienas po vartojimo buvo 0,8 %, tai rodo visišką absorbciją.

Pasiskirstymas

Prie kraujo plazmos baltymų TMZ prisijungia mažai (10–20 %), todėl jo sąveika su medžiagomis, kurių didelė dalis prisijungia prie baltymų, nėra tikėtina.

PET tyrimai su žmonėmis ir ikiklinikiniai vaisto tyrimo duomenys rodo, kad TMZ greitai pereina kraujo ir smegenų barjerą ir randamas smegenų skystyje (SS). Patekimas į SS buvo nustatytas vienam pacientui; TMZ kiekis, remiantis AUC duomenimis, sudarė maždaug 30 % nuo kiekio plazmoje; tai atitinka gyvūnų tyrimų duomenis.

Eliminacija

Pusinės eliminacijos iš plazmos periodas (t_{1/2}) trunka vidutiniškai 1,8 valandos. Pagrindinis ¹⁴C eliminacijos būdas yra išsiskyrimas pro inkstus. Maždaug 5–10 % išgertos dozės išsiskiria su šlapimu per 24 valandas nepakitusio vaistinio preparato pavidalu, likusi dalis pašalinama temozolomido rūgšties, 5-aminoimidazol-4-karboksamido (AIK) arba nenustatytų polinių metabolitų pavidalu.

Koncentracijos plazmoje didėjimas priklauso nuo dozės. Plazmos klirensas, pasiskirstymo tūris bei pusinės eliminacijos periodas nuo dozės nepriklauso.

Specialių grupių pacientai

Analizuojant TMZ farmakokinetikos populiacijoje duomenis, nustatyta, kad jo klirensas plazmoje nepriklauso nuo amžiaus, inkstų funkcijos ar tabako vartojimo. Atskiru farmakokinetikos tyrimu nustatyta, kad farmakokinetika plazmoje esant lengvo ar vidutinio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimui buvo tokia pati kaip ir esant normaliai kepenų funkcijai.

Vaikams AUC buvo didesnis nei suaugusiesiems, tačiau maksimali toleruojama dozė (MTD) tiek suaugusiesiems, tiek vaikams buvo 1 000 mg/m² gydymo ciklui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su žiurkėmis ir šunimis buvo atlikti vienkartinio ciklo (5 dienas vaisto duodama, po to daroma 23 dienų pertrauka), 3 ir 6 ciklų toksinio poveikio tyrimai. Toksinis poveikis pasireiškė daugiausia kaulų čiulpsams, limforetikulinei sistemai, sėklidėms, virškinimo traktui, o duodant didesnes dozes, kurios buvo mirtinos 60–100 % tirtų žiurkių ir šunų, įvyko tinklainės degeneracija. Dauguma toksinio poveikio reiškinių buvo praeinantys, išskyrus nepageidaujamą poveikį patinų lytinei sistemai ir tinklainės degeneraciją. Kadangi tinklainės degeneraciją sukeliančios dozės buvo mirtinos ir jokio panašaus poveikio nepastebėta atliekant klinikinius tyrimus, nutarta, kad tai klinikinės svarbos neturi.

TMZ yra alkilnantis preparatas, turintis embriotoksinį, teratogeninį ir genotoksinį poveikį. Jis toksiškesnis žiurkėms ir šunims nei žmogui; klinikinė dozė maždaug atitinka minimalią mirtiną dozę žiurkėms ir šunims. Nuo dozės priklausantis leukocitų ir trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas yra jautrus toksinio poveikio rodiklis. Atliekant 6 ciklų tyrimą su žiurkėmis, pastebėti įvairūs navikai – krūties karcinoma, odos keratoksantoma ir bazinių ląstelių adenoma, o šunims jokių navikų ar ikinavikinių pokyčių nepastebėta. Žiurkės yra ypač jautrios onkogeniniam TMZ poveikiui – pirmasis navikas išsivysto per tris mėnesius nuo vaisto vartojimo pradžios. Toks latentinis periodas yra labai trumpas net ir alkilnantiems vaistams.

Ames/salmonelių ir žmogaus periferinio kraujo limfocitų (ŽPKL) chromosomų aberacijos testais nustatytas mutageninis poveikis.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

5 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Vyno rūgštis
Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina
Titano dioksidas (E 171)
Natrio laurilsulfatas
Geltonasis geležies oksidas (E 172)
Indigokarminas (E 132)

Farmacinis rašalas

Šelakas
Propilenglikolis (E 1520)
Išgrynintas vanduo
Amonio hidroksidas
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E 172)

20 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Vyno rūgštis
Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina
Titano dioksidas (E 171)
Natrio laurilsulfatas
Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Farmacinis rašalas

Šelakas
Propilenglikolis (E 1520)
Išgrynintas vanduo
Amonio hidroksidas
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E 172)

100 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Vyno rūgštis
Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina
Titano dioksidas (E 171)
Natrio laurilsulfatas
Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Farmacinis rašalas

Šelakas
Propilenglikolis (E 1520)
Išgrynintas vanduo
Amonio hidroksidas
Kalio hidroksidas
Juodasis geležies oksidas (E 172)

140 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Karboksietilkrakmolo A natrio druska
Vyno rūgštis
Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina
Titano dioksidas (E 171)
Natrio laurilsulfatas

Indigokarminas (E 132)

Farmacinis rašalas

Šelakas

Propilenglikolis (E 1520)

Išgrynintas vanduo

Amonio hidroksidas

Kalio hidroksidas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

180 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Natrio laurilsulfatas

Geltonasis geležies oksidas (E 172)

Raudonasis geležies oksidas (E 172)

Farmacinis rašalas

Šelakas

Propilenglikolis (E 1520)

Išgrynintas vanduo

Amonio hidroksidas

Kalio hidroksidas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

250 mg kietosios kapsulės

Kapsulės turinys

Bevandenė laktozė

Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Karboksimetilkrakmolo A natrio druska

Vyno rūgštis

Stearino rūgštis

Kapsulės korpusas

Želatina

Titano dioksidas (E 171)

Natrio laurilsulfatas

Farmacinis rašalas

Šelakas

Propilenglikolis (E 1520)

Išgrynintas vanduo

Amonio hidroksidas

Kalio hidroksidas

Juodasis geležies oksidas (E 172)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Buteliukai

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliuką laikyti sandarų.

Paketėliai

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Buteliukai

I tipo tamsaus stiklo buteliukai su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno uždoriu. Viename buteliuke yra 5 arba 20 kietųjų kapsulių. Kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Paketėliai

Paketėliai pagaminti iš linijinio mažo tankio polietileno (vidinis sluoksnis), aliuminio ir polietileno tereftalato.

Viename paketėlyje yra viena kietoji kapsulė. Paketėliai tiekiami kartono dėžutėje.

Dėžutėje yra 5 arba 20 kietųjų kapsulių, kurių kiekviena supakuota atskirame paketėlyje.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kapsulių negalima atidaryti. Jeigu kapsulė yra pažeista, reikia vengti joje esančių miltelių sąlyčio su oda ar gleivine. Jei Temodal pateko ant odos arba gleivinės, užterštą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti vandeniu ir muilu.

Pacientams reikia patarti kapsules laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikui netyčia jų nurijus, gali ištikti mirtis.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

5 mg kietosios kapsulės

EU/1/98/096/001

EU/1/98/096/002

EU/1/98/096/024

EU/1/98/096/025

20 mg kietosios kapsulės

EU/1/98/096/003

EU/1/98/096/004

EU/1/98/096/013

EU/1/98/096/014

100 mg kietosios kapsulės

EU/1/98/096/005

EU/1/98/096/006

EU/1/98/096/015

EU/1/98/096/016

140 mg kietosios kapsulės

EU/1/98/096/009

EU/1/98/096/010

EU/1/98/096/017

EU/1/98/096/018

180 mg kietosios kapsulės

EU/1/98/096/011

EU/1/98/096/012

EU/1/98/096/019

EU/1/98/096/020

250 mg kietosios kapsulės

EU/1/98/096/007

EU/1/98/096/008

EU/1/98/096/021

EU/1/98/096/022

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1999 m. sausio 26 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. sausio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 2,5 mg/ml milteliai infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 100 mg temozolomido.

Miltelius ištirpinus, 1 ml infuzinio tirpalo yra 2,5 mg temozolomido.

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra 55,2 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuziniam tirpalui.

Balti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Temodal yra skirtas gydyti:

- suaugusių pacientų naujai diagnozuotos daugiaformės glioblastomos gydymui, derinant su radioterapija (RT), to to – taikant monoterapiją;
- vaikų nuo 3 metų, paauglių ir suaugusių pacientų piktybinės gliomos, pavyzdžiui, daugiaformės glioblastomos ar anaplatinės astrocitomos, kuri po įprastinio gydymo atsinaujina arba progresuoja, gydymui.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Temodal gali skirti tik gydytojas, turintis smegenų auglių onkologinio gydymo patirties.

Galima skirti ir vėmimą slopinantį gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Dozavimas

Suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma

Temodal skiriamas kartu su židinine radioterapija (derinio fazė), o po to taikoma iki 6 temozolomido (TMZ) monoterapijos ciklą (monoterapijos fazė).

Derinio fazė

TMZ skiriamas vartoti po 75 mg/m² per parą 42 dienas kartu su židinine radioterapija (60 Gy skiriama trisdešimčia frakcijų). Dozės mažinti nerekomenduojama, tačiau remiantis hematologiniais ir nehematologiniais toksiškumo kriterijais kas savaitę reikia apsvarstyti, ar nereikia atidėti arba nutraukti gydymo TMZ. TMZ vartojimą galima tęsti visas 42 derinio fazės dienas (net iki 49 dienų), jei išlaikomi visi iš toliau išvardytų kriterijų:

- absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) $\geq 1,5 \times 10^9/l$,
- trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$,
- bendrųjų toksiškumo kriterijų (BTK) nehematologinis toksiškumas ≤ 1 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą ir vėmimą).

Gydymo metu kas savaitę reikia atlikti išsamų kraujo tyrimą. Derinio fazės metu gydymą TMZ reikia laikinai pertraukti arba iš viso nutraukti, vadovaujantis hematologiniais ir nehematologiniais toksiškumo kriterijais, pateiktais 1 lentelėje.

<i>1 lentelė. TMZ dozavimo laikinas pertraukimas arba visiškasis nutraukimas, kai skiriamas radioterapijos ir TMZ derinys</i>		
Toksiškumas	TMZ pertraukimas ^a	TMZ nutraukimas
Absolūtus neutrofilų skaičius	$\geq 0,5$ ir $< 1,5 \times 10^9/l$	$< 0,5 \times 10^9/l$
Trombocitų skaičius	≥ 10 ir $< 100 \times 10^9/l$	$< 10 \times 10^9/l$
BTK nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	2 laipsnio BTK	3 arba 4 laipsnio BTK

a: Gydymą deriniu su TMZ galima tęsti, jei išlaikomi visi toliau išvardyti kriterijai: absoliutus neutrofilų skaičius $\geq 1,5 \times 10^9/l$; trombocitų skaičius $\geq 100 \times 10^9/l$; BTK nehematologinis toksiškumas ≤ 1 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą).

Monoterapijos fazė

Praėjus keturioms savaitėms nuo gydymo TMZ ir RT deriniu fazės pabaigos, taikoma iki 6 TMZ monoterapijos ciklą. Dozavimas I ciklo (monoterapijos) metu yra 150 mg/m^2 kartą per parą 5 dienas, paskui 23 dienas negydoma. Pradėjus II ciklą, dozė yra padidinama iki 200 mg/m^2 , jeigu I ciklo metu BTK nehematologinis toksiškumas yra ≤ 2 laipsnio (išskyrus alopeciją, pykinimą ir vėmimą), absoliutus neutrofilų skaičius (ANS) yra $\geq 1,5 \times 10^9/l$ ir trombocitų skaičius yra $\geq 100 \times 10^9/l$. Jei II ciklo metu dozė nėra padidinama, kitų ciklų metu jos nereikia didinti. Padidinus dozę, ji išlieka 200 mg/m^2 per parą pirmąsias 5 kiekvieno paskesnio ciklo dienas, išskyrus atvejus, kai pasireiškia toksiškumas. Dozę mažinti ir nutraukti per monoterapijos fazę reikia vadovaujantis 2 ir 3 lentelėmis.

Gydymo metu išsamų kraujo tyrimą reikia atlikti 22 dieną (praėjus 21 dienai po pirmosios TMZ dozės). Dozę reikia mažinti ar nutraukti vartojimą vadovaujantis 3 lentele.

<i>2 lentelė. TMZ dozės lygmenys taikant monoterapiją</i>		
Dozės lygmuo	TMZ dozė ($\text{mg/m}^2/\text{parą}$)	Pastabos
-1	100	Mažinimas dėl buvusio toksiškumo
0	150	Dozė 1-ojo ciklo metu
1	200	Dozė 2–6-ojo ciklų metu, jei nėra toksiškumo

<i>3 lentelė. TMZ dozės mažinimas ar vartojimo nutraukimas monoterapijos metu</i>		
Toksiškumas	Sumažinti TMZ per 1 dozės lygmenį ^a	Nutraukti TMZ vartojimą
Absolūtus neutrofilų skaičius	$< 1,0 \times 10^9/l$	Žr. b pastabą
Trombocitų skaičius	$< 50 \times 10^9/l$	Žr. b pastabą
BTK nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą)	3 laipsnio BTK	4 laipsnio BTK ^b

a: TMZ dozės nurodytos II lentelėje.

b: TMZ vartojimą reikia nutraukti, jei:

- -1 lygmens dozavimas (100 mg/m^2) ir toliau susijęs su nepriimtiniu toksiškumu,
- toks pat 3 laipsnio nehematologinis toksiškumas (išskyrus alopeciją, pykinimą, vėmimą) pasikartoja sumažinus dozę.

Suaugę pacientai ir vaikai nuo 3 metų, sergantys atsinaujinusia ar progresuojančia piktybine glioma

Gydymo ciklas yra 28 dienos. Pacientams, kuriems iki tol nebuvo taikytas chemoterapinis gydymas, pirmas 5 paras vieną kartą per parą skiriama 200 mg/m^2 kūno paviršiaus TMZ dozė, po to daroma 23 parų pertrauka (viso gydymo ciklo trukmė – 28 paras). Pacientams, prieš tai gydytiems chemoterapiniu preparatu, pirmojo gydymo ciklo paros dozė yra 150 mg/m^2 kūno paviršiaus kartą per parą, antrojo ciklo

metu ji didinama iki 200 mg/m² kūno paviršiaus kartą per parą ir vartojama 5 paras, jei nėra hematologinio toksiškumo (žr. 4.4 skyrių).

Specialių grupių pacientai

Vaikų populiacija

3 metų ir vyresniems vaikams TMZ skiriamas tik esant atsinaujinusiai ar progresuojančiai piktybinei gliomai. Vartojimo patirtis šiems vaikams labai ribota (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). TMZ saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 3 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Pacientai, kurių sutrikusi kepenų arba inkstų funkcija

Pacientų, kurių kepenų funkcija yra normali, bei tų, kurių ji yra lengvai ar vidutiniškai sutrikusi, TMZ farmakokinetika yra panaši. Nėra duomenų apie TMZ skyrimą esant sunkiam kepenų funkcijos sutrikimui (*Child C* klasė) arba inkstų funkcijos sutrikimui. Remiantis TMZ farmakokinetinėmis savybėmis, nemanoma, kad, esant sunkiam kepenų ar bet kokio laipsnio inkstų funkcijos sutrikimui, gali reikėti mažinti dozę. Visgi tokiems pacientams TMZ reikia skirti atsargiai.

Senyvi pacientai

Remiantis 19–78 metų amžiaus pacientų populiacijos farmakokinetikos tyrimais, TMZ klirensas su amžiumi nekinta. Tačiau atrodo, kad senyviems pacientams (> 70 metų) yra didesnė neutropenijos ir trombocitopenijos rizika (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Temodal 2,5 mg/ml milteliai infuziniam tirpalui skiriami **tik infuzija į veną**. Jų **negalima** vartoti kitais metodais, pavyzdžiui, intratekaliai, į raumenis arba po oda. Paruošti vartojimui Temodal 2,5 mg/ml milteliai infuziniam tirpalui gali būti lašinami ta pačia infuzijos sistema kartu su natrio chlorido 0,9 % tirpalu. Vaistinis preparatas yra nesuderinamas su gliukozės tirpalais.

Naudojant pompą per 90 minučių turi būti į veną sulašinta atitinkama TMZ dozė.

Kaip ir skiriant kitus panašius vaistinius preparatus chemoterapijai, reikia imtis atsargumo priemonių siekiant išvengti ekstravazacijos. Buvo gauta pranešimų apie injekcijos vietoje pasireiškusias nepageidaujamas reakcijas, vartojant Temodal 2,5 mg/ml miltelius infuziniam tirpalui. Dažniausiai jos buvo nesunkios ir trumpalaikės. Iki klinikiniais tyrimais nuolatinio audinių pažeidimo nenustatyta (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius).

Yra tiekiamos ir Temodal kietosios kapsulės (vartojimui per burną). Temodal 2,5 mg/ml milteliai infuziniam tirpalui, skiriant ilgiau nei 90 minučių trunkančią intraveninę infuziją, yra bioekvivalentiški kietosioms kapsulėms (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Padidėjęs jautrumas dakarbazinui (DTIC).

Stiprus kaulų čiulpų slopinimas (žr. 4.4 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Oportunistinės infekcijos ir infekcinių ligų atsinaujinimas

Gydant TMZ yra stebėtas oportunistinių infekcijų (tokių kaip *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija) pasireiškimas ir infekcijų (tokių kaip HBV ar CMV) atsinaujinimas (žr. 4.8 skyrių).

Pūslelinės (*herpes*) virusų sukeltas meningoencefalitas

Vaistiniam preparatui jau esant rinkoje, tarp pacientų, gydomų TMZ ir spindulinės terapijos deriniu, buvo nustatyta pūslelinės (*herpes*) virusų sukulto meningoencefalito atvejų (įskaitant atvejus pasibaigusius mirtimi), įskaitant atvejus, kai kartu buvo skiriami steroidai.

Pneumocystis jirovecii sukeliama pneumonija

Bandomosios studijos metu buvo pastebėta, kad pacientams, gydytiems TMZ ir RT deriniu 42 dienų režimu, ypač gresia *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (PCP). Taigi, visiems pacientams, gaunantiems TMZ ir RT derinį 42 dienų režimu (daugiausiai 49 dienas), būtina PCP profilaktika nepaisant limfocitų skaičiaus. Jei išsivysto leukopenija, jiems būtina tęsti profilaktiką iki limfopenija sumažės ir bus ≤ 1 lygio.

PCP gali atsirasti dažniau, jei TMZ gydoma ilgesnį laiką. Tačiau visus pacientus, kurie gydomi TMZ, ypač tuos, kurie vartoja steroidų, būtina atidžiai stebėti dėl galimos PCP, nepaisant taikomo režimo. TMZ vartojusiems pacientams yra pastebėta mirtį nulėmusio kvėpavimo nepakankamumo atvejų, ypač jeigu jis buvo vartojamas kartu su deksametazonu ar kitais steroidais.

HBV

Yra pastebėta hepatito dėl hepatito B viruso (HBV) infekcijos atsinaujinimo atvejų, kurie kai kada baigėsi mirtimi. Prieš pradėdant gydyti pacientus, kurių hepatito B serologinių tyrimų rodmenys yra teigiami (įskaitant sergančiuosius aktyvia liga), reikia pasitarti su kepenų ligų specialistais. Gydomo metu pacientai turi būti atitinkamai stebimi ir gydomi.

Toksinis poveikis kepenims

TMZ gydytiems pacientams yra pastebėta kepenų pažeidimo atvejų, įskaitant mirtiną kepenų veiklos nepakankamumą (žr. 4.8 skyrių). Prieš pradėdant gydymą reikia atlikti kepenų veiklos tyrimus. Nustatęs nukrypimus nuo normos, prieš paskirdamas gydymą temozolomidu gydytojas turi įvertinti rizikos ir naudos santykį, įskaitant mirtino kepenų veiklos nepakankamumo galimybę. 42 dienų trukmės gydymo ciklu gydomų pacientų kepenų veiklos tyrimus reikia pakartotinai atlikti kiekvieno gydymo ciklo viduryje. Visų pacientų kepenų veiklą reikia tikrinti po kiekvieno gydymo ciklo. Pacientams, kurių kepenų veiklos rodmenys nuo normos yra nukrypę reikšmingai, gydytojas turi įvertinti gydymo tęsimo rizikos ir naudos santykį. Toksinis poveikis kepenims gali pasireikšti po paskutiniosios temozolomido dozės praėjus keletui savaičių arba dar vėliau.

Piktybinės ligos

Pastebėta labai retų mielodisplazinio sindromo ir antrinių navikų, įskaitant mieloidinę leukemiją, atsiradimo atvejų (žr. 4.8 skyrių).

Vėmimą slopinantis gydymas

Pykinimas ir vėmimas yra labai dažnai susiję su TMZ.

Vėmimą slopinantį gydymą galima skirti prieš TMZ vartojimą arba po jo.

Suaugę pacientai, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Vėmimo slopinimo profilaktika rekomenduojama prieš pradinę derinio fazės dozę ir griežtai rekomenduojama monoterapijos metu.

Pacientai, kuriems yra atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Pacientams, kuriems pasireiškė sunkus (3 ar 4 laipsnio) vėmimas per ankstesnius gydymo ciklus, gali reikėti skirti vėmimą slopinantį gydymą.

Laboratoriniai rodikliai

TMZ gydomiems pacientams gali pasireikšti kaulų čiulpų slopinimas, įskaitant užsitęsusią pancitopeniją, galinčią pasibaigti aplazine anemija, kuri kai kuriais atvejais nulėmė mirtį. Įvertinimas pasunkėja kartu skiriant su aplazine anemija susijusius vaistinius preparatus, įskaitant karbamazepiną, fenitoiną ar sulfametoksazolą/trimetoprimą. Prieš skiriant vaistinių preparatų, laboratoriniai duomenys turi būti tokie: ANK $\geq 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis $\geq 100 \times 10^9/l$. 22-ąją gydymo ciklo parą (praėjus 21 parai po pirmosios dozės) arba per 48 valandas nuo minėtos paros reikia atlikti visų kraujo ląstelių kiekio tyrimą, vėliau jį reikia kartoti kartą per savaitę, kol absoliutus neutrofilų skaičius bus $> 1,5 \times 10^9/l$, o trombocitų skaičius $> 100 \times 10^9/l$. Jeigu per bet kurį gydymo ciklą absoliutus neutrofilų kiekis sumažėja $< 1,0 \times 10^9/l$, o trombocitų kiekis tampa $< 50 \times 10^9/l$, kitam gydymo ciklui reikia skirti vieną pakopą mažesnę vaisto dozę (žr. 4.2 skyrių). Vaisto dozės pakopos yra 100 mg/m², 150 mg/m², 200 mg/m² kūno paviršiaus. Mažiausia rekomenduojama dozė yra 100 mg/m² kūno paviršiaus.

Vaikų populiacija

TMZ vartojimo mažesniems negu 3 metų vaikams klinikinės patirties nėra. Vyresniems vaikams ir paaugliams ji labai nedidelė (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Senyvi (> 70 metų) pacientai

Senyviems pacientams yra didesnė neutropenijos ir trombocitopenijos rizika, lyginant su jaunesniais žmonėmis. Todėl senyviems pacientams TMZ reikia skirti ypač atsargiai.

Pacientės moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti gydymo TMZ laikotarpiu ir dar bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Pacientai vyrai

TMZ gydomiems vyrams reikia patarti neapvaisinti moters dar bent 3 mėnesius po paskutinės vaistinio preparato dozės pavartojimo ir pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą (žr. 4.6 skyrių).

Natris

Šio vaistinio preparato flakone yra 55,2 mg natrio, tai atitinka 2,8 % didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio. Į tai būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Atliekant atskirą I fazės studiją, kurioje TMZ buvo vartojamas kartu su ranitidinu, temozolomido rezorbcijos apimtis ir aktyvaus jo metabolito monometiltriazenoimidazolo karboksamido (MTIK) ekspozicija organizme nepakito.

Remiantis farmakokinetikos tyrimo populiacijoje duomenimis, atliekant II fazės tyrimus, kartu vartojant deksametazoną, prochlorperaziną, fenitoiną, karbamazepiną, ondansetroną, H₂ receptorių antagonistus ar fenobarbitalį, TMZ klirensas nesikeičia. Preparatą vartojant kartu su valproine rūgštimi, nedaug, tačiau statistiškai reikšmingai sumažėjo TMZ klirensas.

TMZ poveikio kitų vaistų metabolizmui ar išskyrimui tyrimų nebuvo atlikta. Kadangi šis vaistinis nėra preparatas metabolizuojamas kepenyse ir labai mažai jungiasi su kraujo plazmos baltymais, nemanoma, kad jis galėtų daryti įtaką kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai (žr. 5.2 skyrių).

Vartojant TMZ kartu su kitais kaulų čiulpus slopinančiais vaistais, padidėja kaulų čiulpų slopinimo tikimybė.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie temozolomido vartojimą nėštumo metu nėra. Ikiklinikinių tyrimų metu žiurkėms ir triušiams 150 mg/m² kūno paviršiaus TMZ dozė sukėlė teratogeninį ir (arba) toksiinį poveikį vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Temodal nėščioms moterims skirti negalima. Jeigu nėštumo metu juo gydyti būtina, pacientei reikia paaiškinti apie galimą riziką vaisiui.

Žindymas

Nėra žinoma, ar TMZ patenka į motinos pieną, todėl gydymo Temodal metu kūdikio žindymą reikia nutraukti.

Vaisingos moterys

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones nėštumui išvengti gydymo TMZ laikotarpiu ir dar bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Vyrų vaisingumas

TMZ gali sukelti genotoksinį poveikį. Todėl juo gydomiems vyrams reikia nurodyti naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir patarti neapvaisinti moters dar bent 3 mėnesius po paskutinės dozės pavartojimo bei pasitarti dėl spermos kriokonservavimo prieš gydymą galimybės, nes gydomi TMZ vyrai gali tapti nevaisingi visam laikui.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

TMZ gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai, nes gali sukelti nuovargį ir mieguistumą (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų, skiriant kietąsias kapsules, patirtis

Klinikinių tyrimų metu TMZ vartojusiems pacientams dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, anoreksija, galvos skausmas, nuovargis, traukuliai ir išbėrimas. Dauguma hematologinių nepageidaujamų reakcijų pasireiškė dažnai; 3-4 laipsnių laboratorinių tyrimų pokyčių pasireiškimo dažnis nurodytas po 4 lentelės.

Atsinaujinusi ar progresuojančia glioma sergantiems pacientams pasireiškę pykinimas (43 %) ir vėmimas (36 %) paprastai buvo 1 arba 2 laipsnių (0-5 vėmimo epizodai per 24 valandas) ir jie paprastai praeidavo savaime ar būdavo lengvai kontroliuojami paskyrus įprastinį gydymą nuo vėmimo. Stipraus pykinimo ir vėmimo pasireiškimo dažnis buvo 4 %.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Klinikinių tyrimų metu nustatytos ir po TMZ pateikimo į rinką pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos išvardytos 4 lentelėje. Šios reakcijos suklasifikuotos pagal organų sistemų klases ir dažnį. Nepageidaujamo poveikio dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka.

<i>4 lentelė. Temozolomido vartojusiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos</i>	
Infekcijos ir infestacijos	
Dažnas	Infekcijos, juostinė pūslelinė, faringitas ^a , burnos kandidamikozė
Nedažnas	Sąlygiškai patogeninių mikroorganizmų sukelta infekcija, įskaitant <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>carinii</i>) pneumoniją (PCP), sepsis [†] , herpetinis meningoencefalitas [†] , citomegaloviruso (CMV) infekcija, CMV infekcijos atsinaujinimas, hepatito B viruso sukelta infekcija [†] , paprastoji pūslelinė, infekcijos atsinaujinimas, žaizdų infekcija, gastroenteritas ^b
Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai)	
Nedažnas	Mielodisplazijos sindromas (MDS), antriniai piktybiniai navikai, įskaitant mieloidinę leukemiją
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Febrilinė neutropenija, neutropenija, trombocitopenija, limfopenija, leukopenija, anemija
Nedažnas	Užsitęsusi pancitopenija, aplazinė anemija [†] , pancitopenija, petechijos
Imuninės sistemos sutrikimai	
Dažnas	Alerginė reakcija
Nedažnas	Anafilaksija
Endokrininiai sutrikimai	
Dažnas	Simptomai ir požymiai, panašūs į Kušingo sindromą ^c
Nedažnas	Necukrinis diabetas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Labai dažnas	Anoreksija
Dažnas	Hiperglikemija
Nedažnas	Hipokalemija, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas
Psichikos sutrikimai	
Dažnas	Ažitacija, amnezija, depresija, nerimas, sumišimas, nemiga
Nedažnas	Elgsenos sutrikimas, emocijų labilumas, haliucinacijos, apatija

4 lentelė. Temozolomido vartojusiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos

Nervų sistemos sutrikimai	
Labai dažnas	Traukuliai, hemiparezė, afazija ar disfazija, galvos skausmas
Dažnas	Ataksija, sutrikusi pusiausvyra, sutrikusios pažinimo funkcijos, dėmesio sukauptis sutrikimas, prislopusi sąmonė, svaigulys, hipestezija, atminties sutrikimas, neurologinis sutrikimas, neuropatija ^d , parestezija, mieguistumas, kalbos sutrikimas, pakitęs skonio pojūtis, tremoras
Nedažnas	Epilepsinė būklė, hemiplegija, ekstrapiramidinis sutrikimas, parosmija, sutrikusi eisena, hiperestezija, jutimų sutrikimas, sutrikusi koordinacija
Akių sutrikimai	
Dažnas	Hemianopsija, neryškus matymas, sutrikęs regėjimas ^e , akipločio defektas, diplopija, akies skausmas
Nedažnas	Sumažėjęs regėjimo aštrumas, akių sausmė
Ausų ir labirintų sutrikimai	
Dažnas	Kurtumas ^f , svaigimas (<i>vertigo</i>), ūžesys (<i>tinnitus</i>), ausies skausmas ^g
Nedažnas	Klausos sutrikimas, sustiprėjęs garsų pojūtis, vidurinės ausies uždegimas
Širdies sutrikimai	
Nedažnas	Palpitacija
Kraujagyslių sutrikimai	
Dažnas	Kraujavimas, plaučių embolija, giliųjų venų trombozė, hipertenzija
Nedažnas	Hemoragija galvos smegenyse, veido ir kaklo paraudimas, karščio pylimas
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Dažnas	Pneumonija, dispnėja (dusulys), sinusitas, bronchitas, kosulys, viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Nedažnas	Kvėpavimo nepakankamumas [†] , intersticinis pneumonitas ar pneumonitas, plaučių fibrozė, nosies užgulimas
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažnas	Viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pykinimas, vėmimas
Dažnas	Stomatitas, pilvo skausmas ^h , dispepsija, disfagija
Nedažnas	Pilvo pūtimas, išmatų nelaikymas, virškinimo trakto sutrikimas, hemorojus, burnos sausmė
Kepenų, tulžies pūslės ir lataų sutrikimai	
Nedažnas	Kepenų nepakankamumas [†] , kepenų pažaida, hepatitas, cholestazė, hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Labai dažnas	Išbėrimas, alopecija
Dažnas	Eritema, odos sausmė, niežulys

<i>4 lentelė. Temozolomido vartojusiems pacientams pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos</i>	
Nedažnas	Toksinė epidermio nekrolizė, <i>Stevens-Johnson</i> sindromas, angioneurozinė edema, daugiaformė raudonė (eritema), eritroderma, odos lupimasis, padidėjusio jautrumo šviesai reakcija, dilgėlinė, egzantema, dermatitas, sustiprėjęs prakaitavimas, pakitusi pigmentacija
Dažnis nežinomas	Reakcija į vaistą su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (angl. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS</i>)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Dažnas	Miopatija, raumenų silpnumas, artralgija, nugaros skausmas, skeleto raumenų skausmas, mialgija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Dažnas	Dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas
Nedažnas	Dizurija
Lytinės sistemos ir krūties sutrikimai	
Nedažnas	Kraujavimas iš makšties, menoragija, amenorėja, vaginitas, krūties skausmas, impotencija
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Labai dažnas	Nuovargis
Dažnas	Karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, astenija, negalavimas, skausmas, edema, periferinė edema ⁱ
Nedažnas	Būklės pasunkėjimas, sustingimas, veido edema, liežuvio spalvos pokytis, troškulys, dantų sutrikimai
Tyrimai	
Dažnas	Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas ^j , sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris
Nedažnas	Gama gliutamilttransferazės aktyvumo padidėjimas
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	
Dažnas	Spinduliuotės sukelta pažaida ^k

^a Įskaitant faringito, nazofaringito, streptokokų sukkelto faringito atvejus.

^b Įskaitant gastroenterito, virusinio gastroenterito atvejus.

^c Įskaitant kušingoido, Kušingo sindromo atvejus.

^d Įskaitant neuropatijos, periferinės neuropatijos, polineuropatijos, periferinės sensorinės neuropatijos, periferinės motorinės neuropatijos atvejus.

^e Įskaitant regėjimo sutrikimo, akių sutrikimo atvejus.

^f Įskaitant kurtumo, abipusio kurtumo, neurosensorinio prikurtimo, vienpusio prikurtimo atvejus.

^g Įskaitant ausies skausmo, diskomforto pojūčio ausyje atvejus.

^h Įskaitant pilvo skausmo, apatinės pilvo dalies skausmo, viršutinės pilvo dalies skausmo, diskomforto pojūčio pilve atvejus.

ⁱ Įskaitant periferinės edemos, periferinio patinimo atvejus.

^j Įskaitant padidėjusių kepenų fermentų aktyvumo tyrimo rodmenų, padidėjusio alaninaminotransferazės aktyvumo, padidėjusio aspartataminotransferazės aktyvumo, padidėjusio kepenų fermentų aktyvumo atvejus.

^k Įskaitant spinduliuotės sukeltos pažaidos, spinduliuotės sukeltos odos pažaidos atvejus.

[†] Įskaitant mirtį nulėmusius atvejus.

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

Pasitaikė mielosupresija (neutropenija ir trombocitopenija). Žinoma, kad ji yra dozę ribojantis daugelio citotoksinių medžiagų, įskaitant TMZ, toksinis poveikis. Susumavus derinio fazės ir monoterapijos fazės metu atsiradusius normos neatitinkančius laboratorinių tyrimų rezultatus ir nepageidaujamus reiškinius, 3 ar 4 laipsnio neutrofilų pokyčiai, įskaitant neutropenijos atvejus, buvo pastebėti 8 % pacientų. 3 ar 4 laipsnio trombocitų pokyčiai, įskaitant trombocitopenijos atvejus, buvo pastebėti 14 % TMZ gaunančių pacientų.

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Laboratorinių tyrimų rezultatai

3–4 laipsnio trombocitopenija ir neutropenija atitinkamai pasireiškė 19 % ir 17 % pacientų, kuriems buvo gydoma piktybinė glioma. 8 % tokių atvejų ligonį reikėjo hospitalizuoti, 4 % – nutraukti gydymą TMZ. Kaulų čiulpų slopinimas buvo iš anksto žinomas reiškinys (dažniausiai jis pasireiškė per pirmuosius kelis gydymo ciklus, buvo ryškiausias tarp 21 dienos ir 28 dienos), išnyko greitai, dažniausiai per 1–2 savaites. Kumuliacinio kaulų čiulpų slopinimo nepastebėta. Trombocitopenijos atsiradimas gali padidinti kraujavimo tikimybę, o esant neutropenijai ar leukopenijai gali padidėti infekcijos rizika.

Lytis

Klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių žmonių farmakokinetikos analizei buvo panaudoti 101 moters ir 169 vyrų, kuriems nustatytas žemiausias neutrofilų kiekis, bei 110 moterų ir 174 vyrų, kuriems nustatytas žemiausias trombocitų kiekis, duomenys. Nustatyta, kad pirmojo gydymo ciklo metu 4 laipsnio neutropenija ($ANS < 0,5 \times 10^9/l$) dažniau atsiranda moterims nei vyrams, atitinkamai 12 % ir 5 %, o trombocitopenija ($< 20 \times 10^9/l$) – atitinkamai 9 % ir 3 %. Iš 400 pacientų, sergančių atsinaujinančia glioma, pirmojo gydymo ciklo metu 4 laipsnio neutropenija atsirado 8 % moterų ir 4 % vyrų, o 4 laipsnio trombocitopenija – 8 % moterų ir 3 % vyrų. Tiriant 288 pacientus, kuriems buvo naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma, pirmojo gydymo ciklo metu 4 laipsnio neutropenija atsirado 3 % moterų ir 0 % vyrų, o 4 laipsnio trombocitopenija – 1 % moterų ir 0 % vyrų.

Vaikų populiacija

Geriamasis TMZ buvo tirtas su vaikais (nuo 3 iki 18 metų), sirgusiais atsinaujinusia smegenų kamieno glioma arba atsinaujinusia didelio laipsnio astrocitoma, skiriant kasdien (5 dienas kas 28 paras). Nors ir duomenų yra nedaug, tikėtina, kad vaikai toleruos vaistus taip pat, kaip ir suaugusieji. TMZ saugumas jaunesniems kaip 3 metų vaikams neištirtas.

Klinikinių tyrimų patirtis, skiriant intraveninį preparatą

Vartojant Temodal 2,5 mg/ml miltelius infuziniam tirpalui, pacientas gauna tokią pačią TMZ dozę ir organizme susidaro tokia pati TMZ bei jo aktyvaus metabolito MTK koncentracija, kaip ir vartojant Temodal kietąsias kapsules (žr. 5.2 skyrių). Nepageidaujamas poveikis, pasireiškęs atliekant du tyrimus su į veną vartojamos formos preparatu ($n = 35$), bet nepasireiškęs atliekant tyrimus su kietosiomis kapsulėmis, buvo susijęs tik su infuzijos vieta: skausmas, sudirginimas, niežulys, šilimas, patinimas, paraudimas ir hematoma.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#).

4.9 Perdozavimas

Kliniškai įvertintos 500, 750, 1 000 ir 1250 mg/m² kūno paviršiaus ploto dozės (bendra dozė per 5 parų ciklą). Dozės ribojantis toksiškumas buvo hematologinis, jis pasireiškė nuo įvairių dozių, bet labiau tikėtina, kad jis bus sunkesnis vartojant didesnes dozes. Vienas pacientas pavartojo per didelę 10 000 mg dozę (bendra dozė per 5 parų ciklą) ir nepageidaujamos reakcijos buvo pancitopenija, karščiavimas, daugelio organų pažeidimas ir mirtis. Buvo pranešimų apie pacientus, kurie vartojo rekomenduojamas dozes daugiau nei 5 gydymo dienas (iki 64 dienų); nepageidaujami reiškiniai jiems buvo kaulų čiulpų slopinimas su infekcija ar be jos, kai kuriais atvejais sunki ir užsitęsusi, sukelianti mirtį. Perdozavimo atveju būtinas hematologinis įvertinimas. Jei reikia, taikomos palaikomosios priemonės.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, kiti alkilinantieji vaistai, ATC kodas – L01A X03.

Veikimo mechanizmas

Temozolomidas yra triazenas, kuris fiziologinėje pH aplinkoje dėl cheminio pokyčio greitai virsta veikliuoju junginiu monometiltriazenimidazolo karboksamidu (MTIK). Citotoksinis MTIK poveikis, manoma, pirmiausiai pasireiškia dėl guanino alkilavimo O⁶ padėtyje bei papildomo alkilavimo N⁷ padėtyje. Manoma, kad citotoksinis pažeidimas atsiranda dėl netipiško metilo darinio atkūrimo.

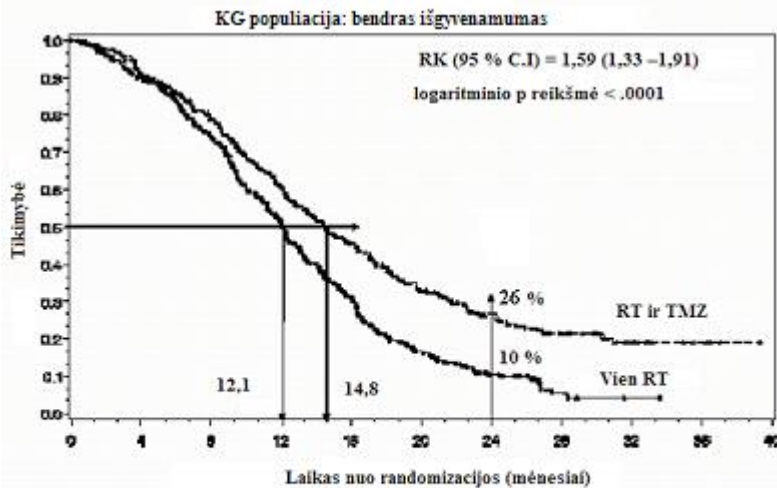
Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Iš viso 573 pacientams atsitiktinių imčių būdu buvo paskirta arba TMZ ir RT derinys (n = 287), arba vien RT (n = 286). TMZ ir RT grupės pacientai gavo TMZ (75 mg/m²) kartą per parą kartu su RT, pradedant pirmąją RT dieną iki paskutinės RT dienos, 42 dienas (daugiausiai 49 dienas). Po to buvo skiriamas monoterapinis gydymas TMZ (150–200 mg/m²) 1–5-ąją kiekvieno 28 dienų ciklo dieną iki 6 ciklų, gydymą pradedant praėjus 4 savaitėms po RT. Kontrolinės grupės pacientai gavo vien tik RT. Gydant RT ir TMZ deriniu, buvo reikalinga *Pneumocystis jirovecii* pneumonijos (PCP) profilaktika.

Tolesnio stebėjimo laikotarpiu TMZ, kaip gelbstimasis vaistas, buvo paskirtas 161 iš 282 (57 %) RT grupės pacientų ir 62 iš 277 (22 %) TMZ ir RT grupės pacientų.

Bendrojo išgyvenimo šanso santykis (ŠS) buvo 1,59 (ŠS 95 % PI = 1,33–1,91) TMZ grupės naudai su logaritminiu p < 0,0001. Apskaičiuotoji 2 ir daugiau metų išgyvenimo tikimybė yra didesnė (26 % prieš 10 %) RT ir TMZ grupėje. Pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma, paskyrus TMZ kartu su RT ir tęsiant gydymą vien TMZ, statistiškai reikšmingai pagerėjo bendrasis išgyvenimas (BI), palyginti su gydymu viena RT (1 paveikslas).



1 paveikslas. Kaplan-Meier bendrojo išgyvenimo kreivės (ketintų gydyti pacientų grupė)

Tyrimo metu gauti rezultatai nebuvo pastovūs blogos būklės pacientų grupėje (WHO PS = 2, n = 70) – jų bendrasis išgyvenimas ir laikas iki progresavimo buvo panašūs abiejose grupėse. Tačiau šioje pacientų grupėje jokios nepriimtinos rizikos neišryškėjo.

Atsinaujinusi ar progresuojanti piktybinė glioma

Klinikinio veiksmingumo duomenys pacientams, sergantiems daugiaforme glioblastoma (būklė pagal Karnofsky [BPK] ≥ 70), progresuojančia ar recidyvuojančia po chirurginio ar RT gydymo, buvo nustatyti dviejų klinikinių tyrimų, kurių metu TMZ buvo vartota per burną, metu. Vienas jų buvo nelyginamasis tyrimas, kuriame dalyvavo 138 pacientai (29 % prieš tai buvo gydomi chemoterapija), o kitas – atsitiktinių imčių aktyvios kontrolės tyrimas, kurio metu buvo lyginamas gydymas TMZ ir prokarbazinu ir kuriame dalyvavo 225 pacientai (67 % prieš tai gydytų nitrozokarbamidu pagrįsta chemoterapija). Abiejų tyrimų pirminis tikslas buvo išgyvenimo be progresavimo (IBP) nustatymas, paremtas BMR tyrimu arba neurologiniu pablogėjimu. Nelyginamajame tyrime 6 mėnesių trukmės laikotarpį ligai neprogresuojant išgyveno 19 % pacientų, vidutinis IBP laikotarpis buvo 2,1 mėnesio, o vidutinis bendrasis išgyvenimas – 5,4 mėnesio. Objektivus atsakas į gydymą, BMR duomenimis, buvo nustatytas 8 % atvejų.

Atsitiktinių imčių aktyvios kontrolės tyrimo duomenimis, po 6 mėnesių IBP žymiai didesnis gydant TMZ negu prokarbazinu (atitinkamai 21 % ir 8 %, chi kvadrato būdu apskaičiuotas $p = 0,008$), IBP laiko mediana buvo atitinkamai 2,89 ir 1,88 mėnesio (logaritminės sekos $p = 0,0063$). Išgyvenimo laiko mediana buvo 7,34 mėnesio gydant TMZ ir 5,66 mėnesio gydant prokarbazinu (logaritminės sekos $p = 0,33$). Po 6 mėnesių išgyvenamumas buvo žymiai didesnis gydytų TMZ grupėje (60 %), lyginant su prokarbazino grupe (44 %) (chi kvadrato $p = 0,019$). Teigiamas poveikis nustatytas tiems prieš tai chemoterapija gydytiems pacientams, kurių BPK buvo ≥ 80 .

Laiko iki neurologinės būklės pablogėjimo duomenys parodė geresnį TMZ poveikį, lyginant su prokarbazinu, tokie pat rezultatai buvo ir vertinant būklės pablogėjimą (BPK sumažėjimas < 70 arba mažiausiai 30 punktų). Vidutinis laikas iki progresavimo pagal šiuos kriterijus buvo nuo 0,7 iki 2,1 mėnesio ilgesnis gydant TMZ negu prokarbazinu (logaritminės sekos $p \leq 0,01$ iki 0,03).

Atsinaujinusi anaplazinė astrocitoma

Daugiacentrių prospektyviu II fazės tyrimu buvo tirtas geriamojo TMZ saugumas ir efektyvumas gydant sergančiuosius anaplazine astrocitoma pirmojo recidyvo metu. 46 % atvejų buvo pastebėtas 6 mėnesių

išgyvenimas be ligos progresavimo. Vidutinis IBP laikotarpis buvo 5,4 mėnesio, bendrasis išgyvenimas – 14,6 mėnesio. Gydomasis poveikis, centrinio vertintojo apskaičiavimu, pasireiškė 35 % (13 – visiškai atsakas ir 43 – dalinis atsakas) ketintų gydyti (KG) grupės asmenų (n = 162). 43 pacientams liga stabilizavosi. 6 mėnesius be komplikacijų išgyveno 44 % KG grupės asmenų; vidutinis laikotarpis be komplikacijų buvo 4,6 mėnesio, pagal trukmę jis buvo panašus į išgyvenimą be progresavimo. Tinkamoje histologiniams tyrimams atlikti populiacijoje efektyvumo rezultatai buvo panašūs. Objektyviai rentgenologiškai įvertinamas atsakas į gydymą ar išliekanti būklė, kai liga neprogresuoja, buvo stipriai susiję su nepakitusia ar pagerėjusia gyvenimo kokybe.

Vaikų populiacija

Per burną vartojamo TMZ poveikis buvo tiriamas vaikams (3–18 metų), sergantiems atsinaujinusia galvos smegenų kamieno glioma arba atsinaujinusia didelio laipsnio astrocitoma. Vaistinio preparato buvo skirta vartoti kasdien 5 dienas iš eilės kas 28 paras. Vaikai TMZ toleravo panašiai kaip ir suaugę žmonės.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Fiziologinėje pH aplinkoje vyksta savaiminė TMZ hidrolizė daugiausia į aktyvų 3-metil-(triazen-1-il)imidazol-4-karboksamidą (MTIK). MTIK savaime hidrolizuojamas į 5-amino-imidazol-4-karboksamidą (AIK) (žinomą tarpinį junginį purinų ir nukleorūgščių biozintezėje) ir metilhidraziną, kuris, kaip manoma, yra veiksmingas alkilintis junginys. Manoma, kad MTIK citotoksiškumą daugiausiai lemia DNR alkilinimas, ypač guanino O⁶ ir N⁷ padėtyse. Lyginant su TMZ (temozolomido) AUC, MTIK ir AIK kiekiai yra atitinkamai ~2,4 % ir 23 %. *In vivo* MTIK t_{1/2} yra panašus į TMZ ir siekia 1,8 val.

Atviraime, dvipusiam kryžminiame geriamo ir į veną vartojamo TMZ farmakinetikos biologinio ekvivalentiškumo tyrime, tiriant pirminėmis CNS piktybinėmis ligomis sergančius pacientus, nustatyta, kad Temodal 2,5 mg/ml milteliai infuziniam tirpalui, skiriant 90 minučių trunkančią intraveninę infuziją, pagal TMZ ir MTIK didžiausią koncentraciją (C_{max}) ir plotą po koncentracijos kreivę (AUC) yra bioekvivalentiški Temodal kietosioms kapsulėms, pavartojus 150 mg/m² jų dozę. Po 90 minučių intraveninės infuzijos vidutinės TMZ ir MTIK C_{max} vertės buvo atitinkamai 7,4 µg/ml ir 320 ng/ml. Vidutinės TMZ ir MTIK AUC (0 → ∞) vertės atitinkamai buvo 25 µg•h/ml ir 1 004 ng•h/ml.

Absorbcija

Suaugusio žmogaus organizme išgertas TMZ absorbuojamas greitai. Didžiausia koncentracija kraujo plazmoje atsiranda praėjus ne mažiau kaip 20 minučių po vaistinio preparato vartojimo (vidutiniškai po 0,5–1,5 val.). Išgėrus ¹⁴C žymėto TMZ, vidutinis jo pašalinimas su išmatomis per 7 dienas po vartojimo buvo 0,8 %, tai rodo visišką absorbciją.

Pasiskirstymas

Prie kraujo plazmos baltymų TMZ prisijungia mažai (10–20 %), todėl jo sąveika su medžiagomis, kurių didelė dalis prisijungia prie baltymų, nėra tikėtina.

PET tyrimai su žmonėmis ir ikiklinikiniai vaisto tyrimo duomenys rodo, kad TMZ greitai pereina kraujo ir smegenų barjerą ir randamas smegenų skystyje (SS). Patekimas į SS buvo nustatytas vienam pacientui; TMZ kiekis, remiantis AUC duomenimis, sudarė maždaug 30 % nuo kiekio plazmoje; tai atitinka gyvūnų tyrimų duomenis.

Eliminacija

Pusinės eliminacijos iš plazmos periodas (t_{1/2}) trunka vidutiniškai 1,8 valandos. Pagrindinis ¹⁴C eliminacijos būdas yra išsiskyrimas pro inkstus. Maždaug 5–10 % išgertos dozės išsiskiria su šlapimu per 24 valandas nepakitusio vaistinio preparato pavidalu, likusi dalis pašalinama temozolomido rūgšties, 5-aminoimidazol-4-karboksamido (AIK) arba nenustatytų polinių metabolitų pavidalu.

Koncentracijos plazmoje didėjimas priklauso nuo dozės. Plazmos klirensas, pasiskirstymo tūris bei pusinės eliminacijos periodas nuo dozės nepriklauso.

Specialių grupių pacientai

Analizuojant TMZ farmakokinetikos populiacijoje duomenis, nustatyta, kad jo klirensas plazmoje nepriklauso nuo amžiaus, inkstų funkcijos ar tabako vartojimo. Atskiru farmakokinetikos tyrimu nustatyta, kad esant lengvo ar vidutinio laipsnio kepenų funkcijos sutrikimui, farmakokinetika plazmoje buvo tokia pati kaip ir esant normaliai kepenų funkcijai.

Vaikams AUC buvo didesnis nei suaugusiesiems, tačiau maksimali toleruojama dozė (MTD) tiek suaugusiesiems, tiek vaikams buvo 1000 mg/m² gydymo ciklui.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Su žiurkėmis ir šunimis buvo atlikti vienkartinio ciklo (5 paras vaisto duodama, po to daroma 23 parų pertrauka), 3 ir 6 ciklų toksinio poveikio tyrimai. Toksinis poveikis pasireiškė daugiausia kaulų čiulpams, limforetikulinei sistemai, sėklidėms, virškinimo traktui, o duodant didesnes dozes, kurios buvo mirtinos 60–100 % tirtų žiurkių ir šunų, įvyko tinklainės degeneracija. Dauguma toksinio poveikio reiškinių buvo praeinantys, išskyrus nepageidaujamą poveikį patinų lytinei sistemai ir tinklainės degeneraciją. Kadangi tinklainės degeneraciją sukeliančios dozės buvo mirtinos ir jokio panašaus poveikio nepastebėta atliekant klinikinius tyrimus, nutarta, kad tai klinikinės svarbos neturi.

TMZ yra alkilintis preparatas, turintis embriotoksinį, teratogeninį ir genotoksinį poveikį. Jis toksiškesnis žiurkėms ir šunims nei žmogui; klinikinė dozė maždaug atitinka minimalią mirtiną dozę žiurkėms ir šunims. Nuo dozės priklausantis leukocitų ir trombocitų kiekio kraujyje sumažėjimas yra jautrus toksinio poveikio rodiklis. Atliekant 6 ciklų tyrimą su žiurkėmis, pastebėti įvairūs navikai – krūties karcinoma, odos keratoksantoma ir bazinių ląstelių adenoma, o šunims jokių navikų ar ikinavikinių pokyčių nepastebėta. Žiurkės yra ypač jautrios onkogeniniam TMZ poveikiui – pirmasis navikas išsivysto per tris mėnesius nuo vaisto vartojimo pradžios. Toks latentinis periodas yra labai trumpas net ir alkilinančiam vaistui.

Ames/salmonelių ir žmogaus periferinio kraujo limfocitų (ŽPKL) chromosomų aberacijos testais nustatytas mutageninis poveikis.

Triušiams ir žiurkėms, skiriant intraveninės formos vaistą, injekcijos vietoje pasireiškė dirginimas. Jis buvo laikinas ir nesusijęs su ilgalaikiu audinių pažeidimu.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Manitolis (E421)
Treoninas
Polisorbatas 80
Natrio citratas (pH sureguliuvimui)
Vandenilio chlorido rūgštis, koncentruota (pH sureguliuvimui)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas: 4 metai.

Paruoštas vartoti tirpalas

Paruošto vartoti preparato, laikomo 25 °C temperatūroje, cheminės ir fizinės savybės nekinta 14 valandų, įskaitant infuzijos laiką.

Mikrobiologijos požiūriu, paruoštą preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu jis tuoj pat nevartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako sveikatos priežiūros specialistas, tačiau paprastai ilgiau kaip 24 val. 2–8 °C temperatūroje laikyti negalima, nebent tirpalas būtų ruošiamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Ištirpinto vaistinio preparato laikymo sąlygos nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Skaidraus I tipo stiklo flakonas, užkimštas bromobutilo gumos kamščiu, uždengtu aliumininu dangteliu ir persikų spalvos nuplėšiamuoju gaubteliu. Kiekviename flakone yra 100 mg TMZ.

Temodal 2,5 mg/ml tiekiamas pakuotėmis po vieną flakoną.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Vartojant Temodal 2,5 mg/ml miltelių infuziniam tirpalui, reikia imtis atsargumo priemonių. Būtina mūvėti pirštines ir laikytis aseptikos technikos. Jeigu Temodal 2,5 mg/ml pateko ant odos ar gleivinės, užterštą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu.

Kiekvieno flakono turinį reikia tirpinti 41 ml sterilus injekcinio vandens. Paruoštame tirpale yra 2,5 mg/ml TMZ. Flakoną reikia atsargiai pasukioti, negalima purtyti. Paruoštą tirpalą reikia apžiūrėti. Jeigu jame yra matomų dalelių, vartoti negalima. Iš kiekvieno flakono ištraukite iki 40 ml paruošto tirpalo, kol surinksite visą reikiamą dozę, ir perpilkite į tuščią 250 ml infuzinį maišelį (PVC arba poliolefino). Pompos vamzdelius prijunkite prie maišelio, juos užpildykite ir tada uždarykite. Temodal 2,5 mg/ml galima **tik** infuzuoti į veną per 90 minučių.

Paruošti vartojimui Temodal 2,5 mg/ml milteliai infuziniam tirpalui gali būti lašinami ta pačia infuzijos sistema kartu su natrio chlorido 0,9 % tirpalu. Vaistinis preparatas yra nesuderinamas su gliukozės tirpalais.

Kadangi nėra papildomų duomenų, šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais arba lašinti ta pačia infuzine sistema.

Vieno flakono turinį galima vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/98/096/023

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 1999 m. sausio 26 d.

Paskutinio perregistravimo data 2009 m. sausio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJOS IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-u), atsakingo (-u) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

SP Labo N.V.
Industriepark 30
2220 Heist op den Berg
Belgija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĒS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 1 BUTELIUKAS. BUTELIUKE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL 5 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 5 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/096/001 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/002 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 1 BUTELIUKAS. BUTELIUKE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL
20 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 20 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/096/003 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/004 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 1 BUTELIUKAS. BUTELIUKE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL
100 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 100 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/096/005 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/006 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 1 BUTELIUKAS. BUTELIUKE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL
140 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 140 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/096/009 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/010 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serijs

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 140 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 1 BUTELIUKAS. BUTELIUKE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL
180 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 180 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/096/011 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/012 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

**DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 1 BUTELIUKAS. BUTELIUKE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL
250 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 250 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.
Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.
Buteliuką laikyti sandarų.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/98/096/007 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/008 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ (Buteliukas, kuriame yra 5 arba 20 Temodal 5 mg kietųjų kapsulių)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 5 mg kietosios kapsulės
temozolomidas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ (Buteliukas, kuriame yra 5 arba 20 Temodal 20 mg kietųjų kapsulių)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 20 mg kietosios kapsulės
temozolomidas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ (Buteliukas, kuriame yra 5 arba 20 Temodal 100 mg kietųjų kapsulių)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 100 mg kietosios kapsulės
temozolomidas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ (Buteliukas, kuriame yra 5 arba 20 Temodal 140 mg kietųjų kapsulių)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 140 mg kietosios kapsulės
temozolomidas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ (Buteliukas, kuriame yra 5 arba 20 Temodal 180 mg kietųjų kapsulių)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 180 mg kietosios kapsulės
temozolomidas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

ETIKETĖ (Buteliukas, kuriame yra 5 arba 20 Temodal 250 mg kietųjų kapsulių)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 250 mg kietosios kapsulės
temozolomidas
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

5 kietosios kapsulės
20 kietųjų kapsulių

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL 5 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ, KURIOS KIEKVIENA ATSKIRAI IZOLIUOTOS PAKETĖLIUOSE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 5 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės paketėliuose
20 kietųjų kapsulių paketėliuose

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/98/096/024 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/025 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 5 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL 20 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ, KURIOS KIEKVIENA ATSKIRAI IZOLIUOTOS PAKETĖLIUOSE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 20 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės paketėliuose
20 kietųjų kapsulių paketėliuose

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/98/096/013 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/014 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 20 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL 100 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ, KURIOS KIEKVIENA ATSKIRAI IZOLIUOTOS PAKETĖLIUOSE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 100 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės paketėliuose
20 kietųjų kapsulių paketėliuose

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/98/096/015 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/016 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL 140 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ, KURIOS KIEKVIENA ATSKIRAI IZOLIUOTOS PAKETĖLIUOSE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 140 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės paketėliuose
20 kietųjų kapsulių paketėliuose

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO(JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/98/096/017 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/018 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 140 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL 180 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ, KURIOS KIEKVIENA ATSKIRAI IZOLIUOTOS PAKETĖLIUOSE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 180 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės paketėliuose
20 kietųjų kapsulių paketėliuose

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/98/096/019 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/020 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 180 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ, KURIOJE YRA 5 ARBA 20 TEMODAL 250 mg KIETŪJŲ KAPSULIŲ, KURIOS KIEKVIENA ATSKIRAI IZOLIUOTOS PAKETĖLIUOSE

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 250 mg kietosios kapsulės
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje kietojoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės. Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

5 kietosios kapsulės paketėliuose
20 kietųjų kapsulių paketėliuose

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.

Kapsulės negalima atidaryti, traiškyti ar kramtyti, nurykite ją visą. Jeigu kapsulė yra pažeista, venkite jos sąlyčio su oda, akių ar nosies gleivine.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/98/096/021 (5 kietosios kapsulės)
EU/1/98/096/022 (20 kietųjų kapsulių)

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Temodal 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Paketėlis, kuriame yra viena Temodal 5 mg kietoji kapsulė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 5 mg kapsulės
temozolomidum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Paketėlis, kuriame yra viena Temodal 20 mg kietoji kapsulė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 20 mg kapsulės
temozolomidum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Paketėlis, kuriame yra viena Temodal 100 mg kietoji kapsulė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 100 mg kapsulės
temozolomidum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Paketėlis, kuriame yra viena Temodal 140 mg kietoji kapsulė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 140 mg kapsulės
temozolomidum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Paketėlis, kuriame yra viena Temodal 180 mg kietoji kapsulė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 180 mg kapsulės
temozolomidum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

Paketėlis, kuriame yra viena Temodal 250 mg kietoji kapsulė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Temodal 250 mg kapsulės
temozolomidum
Vartoti per burną

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

1 kapsulė

6. KITA

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 2,5 mg/ml milteliai infuziniam tirpalui
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 100 mg temozolamido.
Miltelius ištirpinus, 1 ml infuzinio tirpalo yra 2,5 mg temozolomido.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: manitolis (E421), treoninas, polisorbato 80, natrio citratas bei koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti).
Apie natrių daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui
1 flakonas, 100 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti tik į veną
Tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.
Saugokite, kad nepatektų ant odos, į akis ar nosį.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Po paruošimo laikomą 25°C temperatūroje tirpalą, suvartokite per 14 valandų, įskaitant infuzijos laiką.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą vaistą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/98/096/023

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas paaiškinimas nenurodyti informacijos Brailio raštu.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Temodal 2,5 mg/ml milteliai infuziniam tirpalui
temozolomidas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename flakone yra 100 mg temozolamido.
Miltelius ištirpinus, 1 ml infuzinio tirpalo yra 2,5 mg.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Manitolis (E421), treoninas, polisorbatas 80, natrio citratas ir vandenilio chlorido rūgštis.
Apie natrių daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuziniam tirpalui
100 mg

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti į veną, tik vienkartiniam vartojimui.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

Citotoksinis preparatas.
Saugokite, kad nepatektų ant odos, į akis, į nosį.

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Po paruošimo laikomą 25°C temperatūroje tirpalą, suvartokite per 14 valandų, įskaitant infuzijos laiką.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Tvarkykite laikydamiesi vietinių reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAD)

EU/1/98/096/023

13. SERIJOS NUMERIS

Serija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS****18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Temodal 5 mg kietosios kapsulės
Temodal 20 mg kietosios kapsulės
Temodal 100 mg kietosios kapsulės
Temodal 140 mg kietosios kapsulės
Temodal 180 mg kietosios kapsulės
Temodal 250 mg kietosios kapsulės
temozolomidas (*temozolomidum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Temodal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Temodal
3. Kaip vartoti Temodal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Temodal
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Temodal ir kam jis vartojamas

Temodal sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos temozolomidu. Jis yra vaistas nuo navikų.

Temodal vartojamas gydyti specifinius galvos smegenų navikus:

- suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma. Iš pradžių gydoma Temodal ir radioaktyviųjų spindulių (radioterapijos) deriniu (derinio fazė), po to – vien Temodal (monoterapijos fazė);
- 3 metų ir vyresniems vaikams bei suaugusiems pacientams, sergantiems piktybine glioma, pavyzdžiui, daugiaforme glioblastoma ar anaplazine astrocitoma. Temodal šie navikai gydomi tuo atveju, jeigu jie atsinaujina ar sunkėja po įprastinio gydymo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Temodal

Temodal vartoti negalima:

- jeigu yra alergija temozolomidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į dakarbaziną (vaistą nuo vėžio, kartais vadinamą DTIC). Alerginės reakcijos požymiai yra niežulys, dusulys arba švokštimas, veido, lūpų, liežuvio arba gerklės patinimas;
- jeigu labai sumažėjęs tam tikrų kraujo ląstelių kiekis (kaulų čiulpų slopinimas), pavyzdžiui, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių. Šios ląstelės svarbios kovai su infekcija ir tinkamam kraujo krešėjimui. Prieš pradėdamas gydymą, gydytojas ištirs Jūsų kraują, kad nustatytų, ar šių ląstelių kiekis yra pakankamas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Temodal,

- kadangi Jus reikės atidžiai stebėti, nes vartojant šį vaistą gali pasireikšti sunki krūtinės infekcija, vadinama *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (PCP). Jei bus gydoma naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma, Jums Temodal gali reikėti vartoti 42 dienas, derinant su radioterapija. Tokiu atveju gydytojas skirs vartoti ir vaistų, padedančių išvengti šios rūšies pneumonijos (PCP).
- jeigu Jūs kada nors buvote arba galbūt dabar esate užsikrėtęs hepatito B virusu. Tai svarbu, nes vartojant Temodal hepatito B viruso infekcija gali atsinaujinti, o tai kai kuriais atvejais gali baigtis mirtimi. Ar nėra šios infekcijos požymių, prieš paskirdamas gydymą pacientus atidžiai patikrins gydytojas.
- jeigu prieš gydymą arba gydymo metu yra per mažas Jūsų raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija), baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių kiekis arba jeigu sutrikęs Jūsų kraujo krešėjimas, gydytojas gali nuspręsti sumažinti vaisto dozę, pertraukti, sustabdyti arba pakeisti gydymą. Be to, Jums gali prireikti ir kitokio gydymo. Kai kuriais atvejais gydymą Temodal gali tekti nutraukti. Gydantis reikės dažnai atlikinėti kraujo tyrimą, kad būtų galima nustatyti šalutinį Temodal poveikį Jūsų kraujo ląstelėms.
- kadangi yra nedidelė rizika, kad Jums gali atsirasti kitokių kraujo ląstelių pokyčių, įskaitant leukemiją.
- jeigu atsiranda pykinimas (šleikštulys skrandyje) ir (arba) vėmimas, kurie yra labai dažnas šalutinis Temodal poveikis (žr. 4 skyrių), gydytojas gali skirti vartoti vėmimą slopinančių vaistų.
Jeigu prieš gydymą arba jo metu dažnai vemiate, paklauskite gydytojo, kada geriausia vartoti Temodal, kol vėmimas bus nuslopintas. Jeigu išgėrę vaistą išvėmėte, nevartokite kitos vaisto dozės tą pačią dieną.
- jeigu pradėtumėte karščiuoti ar Jums atsirastų infekcijos požymių, nedelsdami susisieki su Jus gydančiu gydytoju.
- jei esate vyresnis nei 70 metų, galite būti imlesnis infekcijai, Jums gali dažniau atsirasti kraujosruvų ar pasireikšti kraujavimas.
- jei sergate kepenų ar inkstų liga, gali tekti keisti Temodal dozę.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems nei 3 metų vaikams šio vaisto neduokite, nes jis nebuvo tirtas. Apie vyresnius nei 3 metų pacientus, vartojusius Temodal, informacijos yra nedaug.

Kiti vaistai ir Temodal

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. To reikia, kadangi Temodal nėštumo metu vartoti negalima, nebent aiškiu gydytojo nurodymu.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo Temodal laikotarpiu ir dar bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Vartojant Temodal, reikia nustoti žindyti kūdikį.

Vyrų vaisingumas

Temodal gali sukelti nuolatinį nevaisingumą. Šį vaistą vartojantiems vyrams reikia naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir neapvaisinti moters dar bent 3 mėnesius po gydymo pabaigos. Patariama pasitarti dėl spermos konservavimo prieš gydymą galimybės.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami Temodal Jūs galite jausti nuovargį ar mieguistumą. Tokiu atveju nevairuokite, nedirbkite su veikiančiais mechanizmais ar nevažiuokite dviračiu, kol neįsitikinsite, kaip vaistas Jus veikia (žiūrėkite 4 skyrių).

Temodal sudėtyje yra laktozės

Šio vaisto sudėtyje yra laktozės (tam tikros rūšies cukraus). Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Temodal sudėtyje yra natrio

Šios vaisto kapsulėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Temodal

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Dozavimas ir gydymo trukmė

Gydytojas apskaičiuos Jums Temodal dozę. Ji priklausys nuo Jūsų ūgio bei svorio ir nuo to, ar sergate atsinaujinusi naviku ir ar anksčiau buvote gydytas chemoterapiniais vaistais.

Prieš Temodal vartojimą ir (arba) po jo Jums gali būti skiriami ir kiti vaistai pykinimui ir vėmimui išvengti ar slopinti.

Pacientams, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Jeigu Jums naujai diagnozuota ši liga, gydymas bus dviejų fazių:

- iš pradžių būsite gydomas Temodal ir radioterapijos deriniu (derinio fazė),
- po to būsite gydomas tik Temodal (monoterapijos fazė).

Derinio fazės metu gydytojas Jus pradės gydyti Temodal 75 mg/m² kūno paviršiaus doze (įprastinė dozė). Šią dozę turėsite vartoti kasdien 42 paras (net iki 49 parų), derinant su radioterapija. Temodal vartojimas gali būti atidėtas ar sustabdytas, atsižvelgiant į Jūsų kraujo ląstelių kiekį ir į tai, kaip Jūs toleruojate šį vaistą derinio fazės metu.

Radioterapiją baigus, Jūs pertrauksite gydymą 4 savaitėms, kad organizmas atsigautų.

Po to Jūs pradėsite monoterapijos fazę.

Monoterapijos fazės metu Temodal vartojimo būdas ir dozė bus kitokie nei derinio fazės metu. Gydytojas apskaičiuos tikslią dozę. Gali būti skirti net 6 gydymo periodai (ciklai), kurių kiekvienas trunka 28 dienas. Pirmąsias 5 kiekvieno ciklo dienas vartosite vien tik Temodal kapsules kartą per parą naujomis dozėmis (dozavimo dienos). Pradinė dozė bus 150 mg/m² kūno paviršiaus. Po to reikės daryti 23 dienų pertrauką, kurios metu Temodal nevartosite. Taigi gydymo ciklas trunka 28 dienas. Po 28 dienų prasidės kitas ciklas, kurio metu Jūs vėl vartosite Temodal kasdien 5 dienas ir po to darysite 23 dienų pertrauką. Temodal dozė gali būti pakoreguota, jo vartojimas atidėtas ar nutrauktas, atsižvelgiant į Jūsų kraujo ląstelių kiekį ir į tai, kaip Jūs toleruojate vaistą kiekvieno gydymo ciklo metu.

Pacientams, kuriems navikas (piktybinė glioma, pavyzdžiui, daugiaformė glioblastoma arba anaplazinė astrocitoma) atsinaujino arba pasunkėjo, gydant vien Temodal

Gydymo Temodal ciklas trunka 28 dienas.

Pirmąsias 5 dienas turėsite vartoti vien Temodal kartą per parą. Paros dozė priklausys nuo to, ar anksčiau buvote gydytas chemoterapija, ar ne.

Jei Jums anksčiau nebuvo taikyta chemoterapija, iš pradžių Jums reikės vartoti 200 mg/m² kūno paviršiaus Temodal dozę kartą per parą pirmąsias 5 dienas. Jei Jums anksčiau buvo taikyta chemoterapija, iš pradžių Jums reikės vartoti 150 mg/m² kūno paviršiaus dozę kartą per parą pirmąsias 5 dienas.

Po to Jums reikės daryti 23 dienų pertrauką, kurios metu Temodal nevartosite. Taigi gydymo ciklo trukmė bus 28 dienos.

Po 28 dienų prasidės naujas ciklas ir Jūs Temodal vėl vartosite kartą per parą 5 dienas, po kurių darysite 23 dienų pertrauką, kurios metu Temodal nevartosite.

Prieš kiekvieną naują gydymo ciklą Jums ištirs kraują, kad būtų galima nustatyti, ar reikia koreguoti Temodal dozę. Priklausomai nuo Jūsų kraujo tyrimo rezultatų, gydytojas gali keisti vaisto dozę kitam ciklui.

Kaip vartoti Temodal

Paskirtą Temodal dozę vartokite kartą per parą, geriausia tokiu pačiu metu.

Kapsules vartokite nevalgę, pvz., likus mažiausiai valandai iki pusryčių. Nurykite visą kapsulę, užsigerdami stikline vandens. Kapsulių neatidarinkite, netraiškinkite ir nekramtykite. Jeigu kapsulė pažeista, venkite miltelių sąlyčio su oda, akimis ir nosimi. Jeigu netyčia miltelių patektų Jums į akis ar nosį, nuplaukite juos vandeniu.

Priklausomai nuo skirtos dozės, Jums gali tekti iš karto vartoti daugiau kaip vieną kapsulę, netgi skirtingų stiprumų (stiprumas – veikliosios medžiagos kiekis miligramais). Kiekvieno stiprumo kapsulių dangteliai yra kitokios spalvos (žr. žemiau esančią lentelę).

Stiprumas	Dangtelio spalva
Temodal 5 mg kietosios kapsulės	žalia
Temodal 20 mg kietosios kapsulės	geltona
Temodal 100 mg kietosios kapsulės	rausva
Temodal 140 mg kietosios kapsulės	žydra
Temodal 180 mg kietosios kapsulės	oranžinė
Temodal 250 mg kietosios kapsulės	balta

Turite būti tikri, kad aiškiai suprantate ir prisimenate:

- kiek kapsulių Jums reikia vartoti kiekvieną dozės dieną. Paprašykite gydytojo ar vaistininko užrašyti skaičių (nurodant spalvą).
- kurios dienos yra Jūsų dozavimo dienos.

Prieš pradėdami naują gydymo ciklą, su gydytoju aptarkite dozę, kadangi ji gali skirtis nuo vartotos ankstesnio ciklo metu.

Temodal visada vartokite tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Šio vaisto dozavimo klaidos gali turėti sunkių pasekmių sveikatai.

Ką daryti pavartojus per didelę Temodal dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Temodal kapsulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

Pamiršus pavartoti Temodal

Išgerkite pamirštąją dozę kuo greičiau tą pačią dieną. Jeigu praėjo visa diena, pasitarkite su gydytoju. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę, nebent taip nurodytų gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireiškėtų bent vienas iš toliau išvardytų simptomų:

- sunki alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija (dilgėlinė, dusulys ar kitoks kvėpavimo sutrikimas),
- nekontroliuojamas kraujavimas,
- traukuliai (konvulsijos),
- karščiavimas,
- šaltkrėtis,
- stiprus nepraeinantis galvos skausmas.

Gydant Temodal gali sumažėti kai kurių kraujo ląstelių kiekis. Todėl gali dažniau susidaryti kraujosruvos ar pasireikšti kraujavimas, anemija (raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas), karščiavimas ir (arba) sumažėjęs atsparumas infekcijoms. Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas dažniausiai yra trumpalaikis, tačiau kai kuriais atvejais gali būti ilgalaikis ir sukelti labai sunkią anemiją (aplazinę anemiją). Gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują dėl galimų pokyčių ir nuspręs, ar reikalingas specifinis gydymas. Kai kuriais atvejais Jums sumažins Temodal dozę arba lieps vaisto vartojimą nutraukti.

Kiti nustatyti šalutinio poveikio reiškiniai išvardyti toliau

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- apetito praradimas, ap sunkinta kalba, galvos skausmas;
- vėmimas, pykinimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas;
- išbėrimas, plaukų slinkimas;
- nuovargis.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- infekcijos, burnos ertmės infekcijos;
- sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (neutropenija, limfopenija, trombocitopenija);
- alerginė reakcija;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- atminties sutrikimas, depresija, nerimas, sumišimas, negalėjimas užmigti ar nemiga;
- sutrikusi koordinacija ir pusiausvyra;
- dėmesio sutelkimo sutrikimas, sąmonės ar budrumo pokyčiai, užmaršumas;
- svaigulys, sutrikę jutimai, dilgčiojimo pojūtis, drebulys, sutrikęs skonio pojūtis;
- dalinis regėjimo sutrikimas, sutrikęs regėjimas, dvejinimasis akyse, skausmingos akys;
- kurtumas, spengimas ausyse, ausų skausmas;
- kraujo krešulių susidarymas plaučiuose ar kojose, padidėjęs kraujospūdis;
- plaučių uždegimas, dusulys, bronchų uždegimas, kosulys, sinusų (ančių) uždegimas;
- skrandžio ar pilvo skausmas, nevirškinimo pojūtis ar rėmuo, ap sunkintas rijimas;
- odos sausmė, niežulys;
- raumenų pažaida, raumenų silpnumas, raumenų skausmas ir gėlimas;
- sąnarių skausmas, nugaros skausmas;
- dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas;
- karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, skausmas, bendro negalavimo pojūtis, šaltkrėtis ar peršalimas;
- skysčių susilaikymas organizme, patinusios kojos;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas;
- sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris;
- spinduliuotės sukelta pažaida.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- galvos smegenų infekcijos (herpetinis meningoencefalitas), įskaitant mirtį lėmusius atvejus;
- žaizdų infekcijos;

- naujai pasireiškusi ar atsinaujinusi citomegaloviruso infekcija;
- atsinaujinusi hepatito B viruso sukelta infekcija;
- antrinis piktybinis navikas, įskaitant leukemiją;
- sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (pancitopenija, anemija, leukopenija);
- raudonų dėmelių po oda susidarymas;
- necukrinis diabetas (kurio simptomai yra padažnėjęs šlapinimasis ir troškulio pojūtis), sumažėjęs kalio kiekis kraujyje;
- nuotaikos svyravimai, haliucinacijos;
- dalinis paralyžius, pakitusi uoslė;
- sutrikusi klausa, vidurinės ausies uždegimas;
- palpitacijos (stipraus širdies plakimo pojūtis), karščio pylimas;
- pilvo pūtimas, sutrikusi tuštinimosi kontrolė, hemorojus, burnos sausmė;
- kepenų uždegimas ir kepenų pažeidimas (įskaitant mirtį lėmusio kepenų nepakankamumo atvejus), tulžies sąstovis (cholestazė), padidėjęs bilirubino kiekis;
- pūslių susidarymas ant odos ar burnos ertmėje, odos lupimasis, odos išbėrimas, skausmingas odos paraudimas, stiprus išbėrimas su odos patinimu (apimantis delnus ir pėdas);
- padidėjęs jautrumas šviesai, dilgėlinė, sustiprėjęs prakaitavimas, pakitusi odos spalva;
- pasunkėjęs šlapinimasis;
- kraujavimas iš makšties, makšties sudirginimas, mėnesinių nebuvimas ar gausios mėnesinės, krūtų skausmas, lytinė impotencija;
- drebėjimas, veido patinimas, pakitusi liežuvio spalva, troškulys, dantų sutrikimai;
- sausos akys.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Temodal

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje, geriausia – rakinamoje spintelėje. Vaikas, netyčia nurijęs kapsulių, gali mirti.

Ant etiketės ir dėžutės nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Buteliukai

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo buteliuke, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Buteliuką laikyti sandariai uždarytą.

Paketėliai

Laikyti ne aukštesnėje kaip 30 °C temperatūroje.

Pasakykite vaistininkui, jei pastebėjote kokius nors kapsulių išvaizdos pokyčius.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Temodal sudėtis

Veiklioji medžiaga yra temozolomidas.

Temodal 5 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra 5 mg temozolomido.

Temodal 20 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra 20 mg temozolomido.
Temodal 100 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg temozolomido.
Temodal 140 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra 140 mg temozolomido.
Temodal 180 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra 180 mg temozolomido.
Temodal 250 mg kietosios kapsulės: kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg temozolomido.

Pagalbinės medžiagos

kapsulės turinys:

bevandenė laktozė, koloidinis bevandenio silicio dioksidas, karboksimetilkrakmolo A natrio druska, vyno rūgštis, stearino rūgštis (žiūrėkite 2 skyrių „Temodal sudėtyje yra laktozės“).

kapsulės korpusas:

Temodal 5 mg kietosios kapsulės: želatina, titano dioksidas (E 171), natrio laurilsulfatas, geltonasis geležies oksidas (E 172) ir indigokarminas (E 132),

Temodal 20 mg kietosios kapsulės: želatina, titano dioksidas (E 171), natrio laurilsulfatas, geltonasis geležies oksidas (E 172),

Temodal 100 mg kietosios kapsulės: želatina, titano dioksidas (E 171), natrio laurilsulfatas, raudonasis geležies oksidas (E 172),

Temodal 140 mg kietosios kapsulės: želatina, titano dioksidas (E 171), natrio laurilsulfatas, indigokarminas (E 132),

Temodal 180 mg kietosios kapsulės: želatina, titano dioksidas (E 171), natrio laurilsulfatas, geltonasis geležies oksidas (E 172) ir raudonasis geležies oksidas (E 172),

Temodal 250 mg kietosios kapsulės: želatina, titano dioksidas (E171), natrio laurilsulfatas.

farmacinis rašalas:

šelakas, propilenglikolis (E 1520), išgrynintas vanduo, amonio hidroksidas, kalio hidroksidas ir juodasis geležies oksidas (E172).

Temodal išvaizda ir kiekis pakuotėje

Temodal 5 mg kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu, žalios matinės spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu.

Temodal 20 mg kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu, geltonos matinės spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu.

Temodal 100 mg kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu, rausvos matinės spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu.

Temodal 140 mg kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu, žydros spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu.

Temodal 180 mg kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu, oranžinės matinės spalvos dangteliu ir su juodos spalvos rašalo įspaudu.

Temodal 250 mg kietosios kapsulės yra baltos matinės spalvos korpusu ir dangteliu bei su juodos spalvos rašalo įspaudu.

Buteliukai

Kietosios per burną vartojamos kapsulės supakuotos į tamsaus stiklo buteliukus po 5 arba 20 kapsulių. Kartono dėžutėje yra vienas buteliukas.

Paketėliai

Kietosios per burną vartojamos kapsulės (kapsulės) yra kiekviena atskirai supakuotos į paketėlius ir tiekiamos kartono dėžutėmis, kuriose yra 5 arba 20 kietųjų kapsulių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)
e-mail@msd.de

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Temodal 2,5 m/ml milteliai infuziniam tirpalui temozolomidas

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Temodal ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Temodal
3. Kaip vartoti Temodal
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Temodal
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Temodal ir kam jis vartojamas

Temodal sudėtyje yra vaistinės medžiagos, vadinamos temozolomidu. Jis yra vaistas nuo navikų.

Temodal vartojamas gydyti specifinius galvos smegenų navikus:

- suaugusiems pacientams, sergantiems naujai diagnozuota daugiaforme glioblastoma. Iš pradžių gydoma Temodal ir radioaktyviųjų spindulių (radioterapijos) deriniu (derinio fazė), po to – vien Temodal (monoterapijos fazė);
- 3 metų ir vyresniems vaikams bei suaugusiems pacientams, sergantiems piktybine glioma, pavyzdžiui, daugiaforme glioblastoma ar anaplazine astrocitoma. Temodal šie navikai gydomi tuo atveju, jeigu jie atsinaujina ar sunkėja po įprastinio gydymo.

2. Kas žinotina prieš vartojant Temodal

Temodal vartoti negalima:

- jeigu yra alergija temozolomidui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jums buvo pasireiškusi alerginė reakcija į dakarbaziną (vaistą nuo vėžio, kartais vadinamą DTIC). Alerginės reakcijos požymiai yra niežulys, dusulys arba švokštimas, veido, lūpų, liežuvio arba gerklės patinimas;
- jeigu labai sumažėjęs tam tikrų kraujo ląstelių kiekis (kaulų čiulpų slopinimas), pavyzdžiui, baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių. Šios ląstelės svarbios kovai su infekcija ir tinkamam kraujo krešėjimui. Prieš pradėdamas gydymą, gydytojas ištirs Jūsų kraują, kad nustatytų, ar šių ląstelių kiekis yra pakankamas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju, prieš pradėdami vartoti Temodal,

- kadangi Jus reikės atidžiai stebėti, nes vartojant šį vaistą gali pasireikšti sunki krūtinės infekcija, vadinama *Pneumocystis jirovecii* pneumonija (PCP). Jei bus gydoma naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma, Jums Temodal gali reikėti vartoti 42 dienas, derinant su radioterapija. Tokiu atveju gydytojas skirs vartoti ir vaistų, padedančių išvengti šios rūšies pneumonijos (PCP).
- jeigu Jūs kada nors buvote arba galbūt dabar esate užsikrėtęs hepatito B virusu. Tai svarbu, nes vartojant Temodal hepatito B viruso infekcija gali atsinaujinti, o tai kai kuriais atvejais gali

baigtis mirtimi. Ar nėra šios infekcijos požymių, prieš paskirdamas gydymą pacientus atidžiai patikrins gydytojas.

- jeigu prieš gydymą arba gydymo metu yra per mažas Jūsų raudonųjų kraujo ląstelių kiekis (anemija), baltųjų kraujo ląstelių ir kraujo plokštelių kiekis arba jeigu sutrikęs Jūsų kraujo krešėjimas, gydytojas gali nuspręsti sumažinti vaisto dozę, pertraukti, sustabdyti arba pakeisti gydymą. Be to, Jums gali prireikti ir kitokio gydymo. Kai kuriais atvejais gydymą Temodal gali tekti nutraukti. Gydančio reikės dažnai atlikinėti kraujo tyrimą, kad būtų galima nustatyti šalutinį Temodal poveikį Jūsų kraujo ląstelėms.
- kadangi yra nedidelė rizika, kad Jums gali atsirasti kitokių kraujo ląstelių pokyčių, įskaitant leukemiją.
- jeigu atsiranda pykinimas (šleikštulys skrandyje) ir (arba) vėmimas, kurie yra labai dažnas šalutinis Temodal poveikis (žr. 4 skyrių), gydytojas gali skirti vėmimą slopinančių vaistų.
- Jeigu pradėtumėte karščiuoti ar Jums atsirastų infekcijos požymių, nedelsdami susisiekite su Jūsų gydančiu gydytoju.
- Jei esate vyresnis nei 70 metų, galite būti imlesnis infekcijai, Jums gali dažniau atsirasti kraujosruvų ar pasireikšti kraujavimas.
- Jei sergate kepenų ar inkstų liga, gali tekti keisti Temodal dozę.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems nei 3 metų vaikams šio vaisto neduokite, nes jis nebuvo tirtas. Apie vyresnius nei 3 metų pacientus, vartojusius Temodal, informacijos yra nedaug.

Kiti vaistai ir Temodal

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. To reikia, kadangi Temodal nėštumo metu vartoti negalima, nebent aiškiu gydytojo nurodymu.

Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones gydymo Temodal laikotarpiu ir dar bent 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Vartojant Temodal, reikia nustoti žindyti kūdikį.

Vyrų vaisingumas

Temodal gali sukelti nuolatinį nevaisingumą. Šį vaistą vartojantiems vyrams reikia naudoti veiksmingas kontracepcijos priemones ir neapvaisinti moters dar bent 3 mėnesius po gydymo pabaigos. Patariama pasitarti dėl spermos konservavimo prieš gydymą galimybės.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartodami Temodal Jūs galite jausti nuovargį ar mieguistumą. Tokiu atveju nevairuokite ir nedirbkite su veikiančiais mechanizmais ar nevažiuokite dviračiu, kol neįsitikinsite, kaip vaistas Jus veikia (žiūrėkite 4 skyrių).

Temodal sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 55,2 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 2,8 % didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiems.

3. Kaip vartoti Temodal

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Gydytojas apskaičiuos Jums Temodal dozę. Ji priklausys nuo Jūsų ūgio bei svorio ir nuo to, ar sergate atsinaujinusi naviku ir ar anksčiau buvote gydytas chemoterapiniais vaistais.

Prieš Temodal vartojimą ir (arba) po jo Jums gali būti skiriami ir kiti vaistai pykinimui ir vėmimui išvengti ar slopinti.

Pacientams, kuriems naujai diagnozuota daugiaformė glioblastoma

Jeigu Jums naujai diagnozuota ši liga, gydymas bus dviejų fazių:

- iš pradžių būsite gydomas Temodal ir radioterapijos deriniu (derinio fazė),
- po to būsite gydomas tik Temodal (monoterapijos fazė).

Derinio fazės metu gydytojas Jus pradės gydyti Temodal 75 mg/m² kūno paviršiaus doze (įprastinė dozė). Šią dozę turėsite vartoti kasdien 42 paras (net iki 49 parų), derinant su radioterapija. Temodal vartojimas gali būti atidėtas ar sustabdytas, atsižvelgiant į Jūsų kraujo ląstelių kiekį ir į tai, kaip Jūs toleruojate šį vaistą derinio fazės metu.

Radioterapiją baigus, Jūs pertrauksite gydymą 4 savaitėms, kad organizmas atsigautų.

Po to Jūs pradėsite monoterapijos fazę.

Monoterapijos fazės metu Temodal vartojimo būdas ir dozė bus kitokie nei derinio fazės metu. Gydytojas apskaičiuos tikslią dozę. Gali būti skirti net 6 gydymo periodai (ciklai), kurių kiekvienas trunka 28 dienas. Pirmąsias 5 kiekvieno ciklo dienas vartosite vien tik Temodal kapsules kartą per parą naujomis dozėmis (dozavimo dienos). Pradinė dozė bus 150 mg/m² kūno paviršiaus. Po to reikės daryti 23 dienų pertrauką, kurios metu Temodal nevirtosite. Taigi gydymo ciklas trunka 28 dienas. Po 28 dienų prasidės kitas ciklas, kurio metu Jūs vėl vartosite Temodal kasdien 5 dienas ir po to darysite 23 dienų pertrauką. Temodal dozė gali būti pakoreguota, jo vartojimas atidėtas ar nutrauktas, atsižvelgiant į Jūsų kraujo ląstelių kiekį ir į tai, kaip Jūs toleruojate vaistą kiekvieno gydymo ciklo metu.

Pacientams, kuriems navikas (piktybinė glioma, pavyzdžiui, daugiaformė glioblastoma arba anaplazinė astrocitoma) atsinaujino arba pasunkėjo, gydant vien Temodal

Gydymo Temodal ciklas trunka 28 dienas.

Pirmąsias 5 dienas turėsite vartoti vien Temodal kartą per parą. Paros dozė priklausys nuo to, ar anksčiau buvote gydytas chemoterapija, ar ne.

Jei Jums anksčiau nebuvo taikyta chemoterapija, iš pradžių Jums reikės vartoti 200 mg/m² kūno paviršiaus Temodal dozę kartą per parą pirmąsias 5 dienas. Jei Jums anksčiau buvo taikyta chemoterapija, iš pradžių Jums reikės vartoti 150 mg/m² kūno paviršiaus dozę kartą per parą pirmąsias 5 dienas.

Po to Jums reikės daryti 23 dienų pertrauką, kurios metu Temodal nevirtosite. Taigi gydymo ciklo trukmė bus 28 dienos.

Po 28 dienų prasidės naujas ciklas ir Jūs Temodal vėl vartosite kartą per parą 5 dienas, po kurių darysite 23 dienų pertrauką, kurios metu Temodal nevirtosite.

Prieš kiekvieną naują gydymo ciklą Jums ištirs kraują, kad būtų galima nustatyti, ar reikia koreguoti Temodal dozę. Priklausomai nuo Jūsų kraujo tyrimo rezultatų, gydytojas gali keisti vaisto dozę kitam ciklui.

Kaip vartoti Temodal

Temodal Jums gydytojas sulašins į veną (intravenine infuzija) apytikriai per 90 minučių. Kitokia, nei intraveninė infuzija, negalima.

Ką daryti pavartojus per didelę Temodal dozę?

Per didelės Temodal dozės vartojimas mažai tikėtinas, nes šį vaistą Jums sulašins sveikatos priežiūros specialistai. Vis tik, jeigu taip atsitiktų, gydytojas arba slaugytoja Jums suteiks reikiamą pagalbą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, jeigu Jums pasireikštų bent vienas iš toliau išvardytų simptomų:

- sunki alerginė (padidėjusio jautrumo) reakcija (dilgėlinė, dusulys ar kitoks kvėpavimo sutrikimas),
- nekontroliuojamas kraujavimas,
- traukuliai (konvulsijos),
- karščiavimas,
- šaltkrėtis,
- stiprus nepraeinantis galvos skausmas.

Gydant Temodal gali sumažėti kai kurių kraujo ląstelių kiekis. Todėl gali dažniau susidaryti kraujosruvos ar pasireikšti kraujavimas, anemija (raudonųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas), karščiavimas ir (arba) sumažėjęs atsparumas infekcijoms. Kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas dažniausiai yra trumpalaikis, tačiau kai kuriais atvejais gali būti ilgalaikis ir sukelti labai sunkią anemiją (aplazinę anemiją). Gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują dėl galimų pokyčių ir nuspręs, ar reikalingas specifinis gydymas. Kai kuriais atvejais Jums sumažins Temodal dozę arba lieps vaisto vartojimą nutraukti.

Kiti nustatyti šalutinio poveikio reiškiniai išvardyti toliau

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- apetito praradimas, ap sunkinta kalba, galvos skausmas;
- vėmimas, pykinimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas;
- išbėrimas, plaukų slinkimas;
- nuovargis.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- infekcijos, burnos ertmės infekcijos;
- sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (neutropenija, limfopenija, trombocitopenija);
- alerginė reakcija;
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje;
- atminties sutrikimas, depresija, nerimas, sumišimas, negalėjimas užmigti ar nemiga;
- sutrikusi koordinacija ir pusiausvyra;
- dėmesio sutelkimo sutrikimas, sąmonės ar budrumo pokyčiai, užmaršumas;
- svaigulys, sutrikę jutimai, ilgčiojimo pojūtis, drebulys, sutrikęs skonio pojūtis;
- dalinis regėjimo sutrikimas, sutrikęs regėjimas, dvejinimasis akyse, skausmingos akys;
- kurtumas, spengimas ausyse, ausų skausmas;
- kraujo krešulių susidarymas plaučiuose ar kojose, padidėjęs kraujospūdis;
- plaučių uždegimas, dusulys, bronchų uždegimas, kosulys, sinusų (ančių) uždegimas;
- skrandžio ar pilvo skausmas, nevirškinimo pojūtis ar rėmuo, apsunkintas rijimas;
- odos sausmė, niežulys;
- raumenų pažaida, raumenų silpnumas, raumenų skausmas ir gėlimas;
- sąnarių skausmas, nugaros skausmas;
- dažnas šlapinimasis, šlapimo nelaikymas;
- karščiavimas, į gripą panašūs simptomai, skausmas, bendro negalavimo pojūtis, šaltkrėtis ar peršalimas;
- skysčių susilaikymas organizme, patinusios kojos;
- padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas;
- sumažėjęs kūno svoris, padidėjęs kūno svoris;

- spinduliuotės sukelta pažaida.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- galvos smegenų infekcijos (herpetinis meningoencefalitas), įskaitant mirtį lėmusius atvejus;
- žaizdų infekcijos;
- naujai pasireiškusi ar atsinaujinusi citomegaloviruso infekcija;
- atsinaujinusi hepatito B viruso sukelta infekcija;
- antrinis piktybinis navikas, įskaitant leukemiją;
- sumažėjęs kraujo ląstelių skaičius (pancitopenija, anemija, leukopenija);
- raudonų dėmelių po oda susidarymas;
- necukrinis diabetas (kurio simptomai yra padažnėjęs šlapinimasis ir troškulio pojūtis), sumažėjęs kalio kiekis kraujyje;
- nuotaikos svyravimai, haliucinacijos;
- dalinis paralyžius, pakitusi uoslė;
- sutrikusi klausa, vidurinės ausies uždegimas;
- palpitacijos (stipraus širdies plakimo pojūtis), karščio pylimas;
- pilvo pūtimas, sutrikusi tuštinimosi kontrolė, hemorojus, burnos sausmė;
- kepenų uždegimas ir kepenų pažaida (įskaitant mirtį lėmusio kepenų nepakankamumo atvejus), tulžies sąstovis (cholestazė), padidėjęs bilirubino kiekis;
- pūlių susidarymas ant odos ar burnos ertmėje, odos lupimasis, odos išbėrimas, skausmingas odos paraudimas, stiprus išbėrimas su odos patinimu (apimantis delnus ir pėdas);
- padidėjęs jautrumas šviesai, dilgėlinė, sustiprėjęs prakaitavimas, pakitusi odos spalva;
- pasunkėjęs šlapinimasis;
- kraujavimas iš makšties, makšties sudirginimas, mėnesinių nebuvimas ar gausios mėnesinės, krūtų skausmas, lytinė impotencija;
- drebėjimas, veido patinimas, pakitusi liežuvio spalva, troškulys, dantų sutrikimai;
- sausos akys.

Temodal milteliai infuziniam tirpalui

Be anksčiau išvardintų nepageidaujamų reiškinių, vartojant Temodal miltelius infuziniam tirpalui, gali pasireikšti dar ir infuzijos vietos skausmas, sudirginimas, niežulys, karštumas, patinimas ar paraudimas, taip pat ir kraujosruva (hematoma).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Temodal

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant etiketės ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Paruoštas vartoti (praskiestas) tirpalas kambario (25 °C) temperatūroje išlieka stabilus 14 valandų, įskaitant infuzijos laiką.

Paruošto tirpalo naudoti negalima, jei pakitusi jo spalva ar jame yra matomų dalelių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Temodal sudėtis

Veiklioji medžiaga yra temozolomidas. Viename flakone yra 100 mg temozolomido. Miltelius ištirpinus, 1 ml infuzinio tirpalo yra 2,5 mg temozolomido.

Pagalbinės medžiagos yra manitolis (E421), treoninas, polisorbitas 80, natrio citratas (pH reguliuoti) ir koncentruota vandenilio chlorido rūgštis (pH reguliuoti) (žiūrėkite 2 skyrių).

Temodal išvaizda ir kiekis pakuotėje

Milteliai infuziniam tirpalui yra balti. Temodal tiekiamas stikliniais flakonais. Flakonas yra užkimštas bromobutilo gumos kamščiu, uždengtu aliumininiu dangteliu ir nuplėšiamuoju gaubteliu.

Kiekvienoje pakuotėje yra 1 flakonas, kuriame yra 100 mg temozolomido.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:
Merck Sharp & Dohme B.V.
Waarderweg 39
2031 BN Haarlem
Nyderlandai

Gamintojas: SP Labo N.V., Industriepark 30, B-2220 Heist-op-den-Berg, Belgija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

Belgique/België/Belgien

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Lietuva

UAB Merck Sharp & Dohme
Tel.: +370 5 278 02 47
msd_lietuva@merck.com

България

Мерк Шарп и Доум България ЕООД
Тел.: +359 2 819 3737
info-msdbg@merck.com

Luxembourg/Luxemburg

MSD Belgium
Tél/Tel: +32(0)27766211
dpoc_belux@merck.com

Česká republika

Merck Sharp & Dohme s.r.o.
Tel.: +420 233 010 111
dpoc_czechslovak@merck.com

Magyarország

MSD Pharma Hungary Kft.
Tel.: +36 1 888 53 00
hungary_msd@merck.com

Danmark

MSD Danmark ApS
Tlf: +45 4482 4000
dkmail@merck.com

Malta

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Tel: 8007 4433 (+356 99917558)
malta_info@merck.com

Deutschland

MSD Sharp & Dohme GmbH
Tel: 0800 673 673 673 (+49 (0) 89 45610)
e-mail@msd.de

Nederland

Merck Sharp & Dohme B.V.
Tel: 0800 9999000 (+31 23 5153153)
medicalinfo.nl@merck.com

Eesti

Merck Sharp & Dohme OÜ
Tel.: +372 6144 200
msdeesti@merck.com

Ελλάδα

MSD A.Φ.B.E.E.
Τηλ: +30 210 98 97 300
dpoc_greece@merck.com

España

Merck Sharp & Dohme de España, S.A.
Tel: +34 91 321 06 00
msd_info@merck.com

France

MSD France
Tél: +33 (0) 1 80 46 40 40

Hrvatska

Merck Sharp & Dohme d.o.o.
Tel: + 385 1 6611 333
croatia_info@merck.com

Ireland

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human Health)
Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfo_ireland@merck.com

Ísland

Vistor hf.
Simi: +354 535 7000

Italia

MSD Italia S.r.l.
Tel: +39 06 361911
medicalinformation.it@merck.com

Κύπρος

Merck Sharp & Dohme Cyprus Limited
Τηλ: 800 00 673 (+357 22866700)
cyprus_info@merck.com

Latvija

SIA Merck Sharp & Dohme Latvija
Tel: +371 67364224
msd_lv@merck.com

Norge

MSD (Norge) AS
Tlf: +47 32 20 73 00
msdnorge@msd.no

Österreich

Merck Sharp & Dohme Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 1 26 044
msd-medizin@merck.com

Polska

MSD Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 549 51 00
msdpolska@merck.com

Portugal

Merck Sharp & Dohme, Lda.
Tel: +351 21 446 57 00
inform_pt@merck.com

România

Merck Sharp & Dohme Romania S.R.L.
Tel: + 4021 529 29 00
msdromania@merck.com

Slovenija

Merck Sharp & Dohme, inovativna zdravila
d.o.o.
Tel: +386 1 5204 201
msd_slovenia@merck.com

Slovenská republika

Merck Sharp & Dohme, s. r. o.
Tel.: +421 2 58282010
dpoc_czechslovak@merck.com

Suomi/Finland

MSD Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 804650
info@msd.fi

Sverige

Merck Sharp & Dohme (Sweden) AB
Tel: +46 (0) 77 5700488
medicinskinfo@merck.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Merck Sharp & Dohme Ireland (Human
Health) Limited
Tel: +353 (0)1 2998700
medinfoNI@msd.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Vartojant Temodal 2,5 mg/ml miltelių infuziniam tirpalui, reikia imtis atsargumo priemonių. Būtina mūvėti pirštines ir laikytis aseptikos technikos. Jeigu Temodal 2,5 mg/ml pateko ant odos ar gleivinės, užterštą vietą reikia nedelsiant kruopščiai nuplauti muilu ir vandeniu.

Kiekvieno flakono turinį reikia praskiesti 41 ml sterilaus injekcinio vandens. Gaunamas tirpalas, kuriame yra 2,5 mg/ml TMZ. Flakoną reikia atsargiai pasukinėti, negalima plakti. Tirpalą reikia apžiūrėti; tirpalo iš flakonų, kuriuose yra matomų dalelių, naudoti negalima. Praskiestą tirpalą reikia suvartoti per 14 valandų, įskaitant infuzijos laiką.

Iš kiekvieno flakono ištraukite iki 40 ml gauto tirpalo, kol surinksite visą reikiamą dozę, ir perpilkite į tuščią 250 ml infuzijų maišelį (PVC arba poliolefino). Pompos vamzdelius pritvirtinkite prie maišelio, užpildykite ir tada uždarykite. Temodal 2,5 mg/ml reikia vartoti **tik** į veną ir sulašinti per 90 minučių.

Paruošti vartojimui Temodal 2,5 mg/ml milteliai infuziniam tirpalui gali būti lašinami ta pačia infuzijos sistema kartu su natrio chlorido 0,9 % tirpalu. Vaistinis preparatas yra nesuderinamas su gliukozės tirpalais.

Kadangi nėra papildomų duomenų, šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais arba lašinti ta pačia infuzine sistema.

Vieno flakono turinį galima vartoti tik vieną kartą. Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.